

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Fisiología



TESIS DOCTORAL

**Hipercolesterolemia declarada en ancianos de la cohorte NEDICES:
validez clínica, fiabilidad del diagnóstico, y mortalidad asociada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Fernando Sierra Hidalgo

Directores

**Félix Bermejo Pareja
José Simón Martín
Jesús Hernández Gallego**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Neurociencia

Departamento de Fisiología



**HIPERCOLESTEROLEMIA DECLARADA EN ANCIANOS DE LA
COHORTE NEDICES: VALIDEZ CLÍNICA, FIABILIDAD DEL
DIAGNÓSTICO, Y MORTALIDAD ASOCIADA**

Fernando Sierra Hidalgo

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Neurociencia

Departamento de Fisiología



Tesis doctoral

Hipercolesterolemia declarada en ancianos de la cohorte NEDICES:

Validez clínica, fiabilidad del diagnóstico, y mortalidad asociada

Fernando Sierra Hidalgo

Directores:

Prof. Félix Bermejo Pareja

Prof. José Simón Martín

Prof. Jesús Hernández Gallego

Madrid, 2015

A mis padres, y a Laura.

A Elena.

A Inés.

Y a Álex.

Agradecimientos:

A mis compañeros, previos y actuales, por sus enseñanzas diarias.

A todos los que hicieron posible el estudio NEDICES, incluyendo sujetos participantes, equipo y financiación (<http://www.ciberned.es/estudio-nedices>).

A Francisco José García, geriatra, por aportar los datos relativos al colesterol del Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable.

A Agustín Gómez de la Cámara, epidemiólogo, y a Eva Andrés, estadística, por su accesibilidad, y por sus aportaciones, opiniones y apoyo técnico al comenzar a trabajar en los estudios de esta tesis.

A Jesús María López Arrieta, geriatra, por su inestimable colaboración y paciencia. Sus comentarios han sido, desde el principio, una guía imprescindible para aprender la metodología de un concepto diferente como es trabajar en revisión sistemática y meta-análisis.

A Rocío Trincado, estadística, por su paciencia en hacerme comprender. Y por su ayuda y disponibilidad en cada duda que le he planteado o favor que le he pedido.

A Álvaro Sánchez Ferro, neurólogo, por abrir el camino de la investigación a jóvenes neurólogos y por sus valiosos puntos de vista, siempre diferentes.

A mis directores de tesis: Al Prof. Jesús Hernández por su cariño y cercanía; al Prof. José Simón por su ayuda y accesibilidad; al Prof. Félix Bermejo por sus enseñanzas, por inculcarme el valor de la epidemiología, y por su apoyo en lo profesional y en lo personal.

A Elena y a Inés, por el tiempo que me han prestado para hacer esta tesis.

Índice:

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Hipercolesterolemia y riesgo vascular.....	2
2. La paradoja del colesterol	3
3. La hipercolesterolemia en los ancianos	5
4. Utilidad de los estudios de cohortes.....	8
5. La hipercolesterolemia declarada	9
II. HIPÓTESIS	12
III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
IV. MÉTODOS.....	16
1. Descripción general de los métodos	17
2. Fase 1: revisión sistemática y meta-análisis de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada	17
2.1. Revisión sistemática.....	17
2.2. Criterios de selección	18
2.3. Estudios <i>Neurological Diseases in Central Spain</i> (NEDICES) y <i>Toledo Study of Healthy Aging</i> (TSHA)	19
2.4. Extracción de la información	20
2.5. Valoración de la calidad de los estudios y del riesgo de sesgos	21
2.6. Análisis de la validez	22
2.6.1. Análisis de la heterogeneidad	24
2.6.2. Estimación de los índices de validez.....	26
2.7. Análisis de la fiabilidad	27
2.7.1. Análisis de la heterogeneidad	28
2.7.2. Estimación de los índices de fiabilidad.....	29
3. Fase 2: estudio de la mortalidad asociada a la hipercolesterolemia declarada en la cohorte de ancianos NEDICES	31
3.1. Ámbito del estudio	31
3.2. Población.....	32
3.3. Obtención de los datos: corte basal	33
3.4. Obtención de los datos: mortalidad.....	34
3.5. Análisis estadístico	35
3.5.1. Análisis de la mortalidad global	36
3.5.1.1. Análisis univariante.....	36
3.5.1.2. Análisis multivariante.....	37
3.5.2. Análisis de la mortalidad por causas específicas.....	40
3.5.2.1. Análisis univariante.....	41
3.5.2.2. Análisis multivariante.....	41

3.6. Revisión de la literatura	42
V. RESULTADOS.....	43
1. Fase 1: revisión sistemática y meta-análisis de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada	44
1.1. Revisión sistemática.....	44
1.2. Valoración de la calidad de los estudios incluidos	49
1.3. Meta-análisis de la validez de la hipercolesterolemia declarada	51
1.3.1. Análisis de sensibilidad	53
1.3.2. Análisis de subgrupos	54
1.3.3. Meta-regresión	55
1.4. Análisis agrupado de la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada.....	56
1.4.1. Análisis de sensibilidad	58
1.4.2. Análisis de subgrupos	58
1.4.3. Meta-regresión	64
1.4.4. Análisis de valores influyentes	65
1.4.5. Análisis del sesgo de publicación.....	68
2. Fase 2: Mortalidad asociada a la hipercolesterolemia declarada en la cohorte de ancianos NEDICES	70
2.1. Descripción general de la cohorte	70
2.2. Datos sociodemográficos y médicos.....	71
2.3. Hipercolesterolemia declarada en la cohorte.....	73
2.4. Mortalidad general de la cohorte	76
2.5. Hipercolesterolemia declarada y mortalidad global	81
2.6. Hipercolesterolemia declarada y mortalidad por causas específicas	88
3. Niveles plasmáticos de colesterol en la cohorte	98
3.1. El colesterol plasmático en la cohorte NEDICES.....	98
3.2. Colesterol plasmático y mortalidad global.....	101
3.3. Colesterol plasmático y mortalidad por causas específicas	109
VI. DISCUSIÓN	113
1. Resumen de los principales resultados.....	114
2. Discusión de los resultados y comparación con la literatura previa	118
2.1. Meta-análisis de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada	118
2.2. Mortalidad asociada a la hipercolesterolemia en la cohorte NEDICES	119
3. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	130
3.1. Meta-análisis de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada	130
3.2. Mortalidad asociada a la hipercolesterolemia en la cohorte NEDICES	133
4. Implicaciones para la práctica clínica.....	136
5. Implicaciones en investigación.....	137
VII. CONCLUSIONES	138

VIII. BIBLIOGRAFÍA	141
IX. RESUMEN	159
X. ANEXOS	168
Anexo I: Preguntas y dominios de la escala QUADAS-2.....	169
Anexo II: Valoraciones individuales de los dominios QUADAS-2.....	171
Anexo III: Representación gráfica del meta-análisis de la validez de la hipercolesterolemia declarada.....	174
Anexo IV: Diagnósticos gráficos del modelo de regresión de Cox para evaluar el efecto de la hipercolesterolemia declarada.	177
Anexo V: Representación gráfica de la incidencia acumulada de muerte a los 13 años por causas específicas: Método de decrementos múltiples.....	179
Anexo VI: Diagnósticos gráficos del modelo de regresión de Cox para evaluar el efecto de los niveles plasmáticos de colesterol categorizados en cuartiles.....	185

Abreviaturas utilizadas:

AIT	Accidente isquémico transitorio
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
df	Grados de libertad
E	Enfermo
EE.UU.	Estados Unidos
FAQ	Functional Activities Questionnaire
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
FPre	Fracción prevenible de riesgo entre expuestos
FPRp	Fracción prevenible de riesgo en la población
HC	Historia clínica
HR	Hazard ratio
HSROC	Hierarchical summary receiver operating characteristic
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
LR	Likelihood ratio
N	Tamaño muestral
nE	No enfermo
NEDICES	Neurological Diseases in Central Spain
NNT	Número necesario de sujetos a tratar
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORD	Odds ratio diagnóstica
PABAK	Prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QUADAS-2	Quality assessment of diagnostic accuracy studies 2
RIQ	Rango intercuartílico
ROC	Receiver operating characteristic
RORD	Odds ratio diagnóstica relativa
RRi	Riesgo relativo para estudios de incidencia
Se	Sensibilidad
SHR	Subhazard ratio
Sp	Especificidad
TSHA	Toledo Study of Healthy Aging
VN	Verdaderos negativos
VP	Verdaderos positivos
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Índice de tablas:

Tabla 1: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada.	47
Tabla 2: Resultados de validez y fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada de los estudios incluidos en el meta-análisis.	48
Tabla 3: Valoración de la calidad de los estudios incluidos mediante la escala QUADAS-2.	49
Tabla 4: Análisis de la heterogeneidad entre los estudios incluidos en el meta-análisis de la validez de la hipercolesterolemia declarada.	51
Tabla 5: Análisis de sensibilidad de la validez de la hipercolesterolemia declarada en estudios poblacionales.	54
Tabla 6: Meta-análisis de los estadísticos de validez de la hipercolesterolemia declarada por subgrupos.	55
Tabla 7: Resultados del modelo de meta-regresión sobre la validez incluyendo todas las variables potencialmente moderadoras del efecto.	56
Tabla 8: Análisis de sensibilidad de la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada en estudios poblacionales.	58
Tabla 9: Análisis de subgrupos para la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada.	60
Tabla 10: Resultados de meta-regresión de κ y PABAK mediante el modelo de efectos aleatorios incluyendo todos los potenciales moderadores.	65
Tabla 11: Datos sociodemográficos y médicos de la cohorte en la evaluación basal.	72
Tabla 12: Características sociodemográficas y médicas de los sujetos con y sin hipercolesterolemia declarada.	75
Tabla 13: Tasas ajustadas de mortalidad (por 1.000 habitantes/año) por grupos de edad y sexo.	78
Tabla 14: Tasas de mortalidad asociadas a las diferentes características sociodemográficas y médicas prevalentes en la cohorte, crudas y ajustadas por sexo.	79
Tabla 15: Razón de tasas de mortalidad global asociada a cada variable en el corte basal, no ajustada.	80
Tabla 16: Mortalidad global asociada a la hipercolesterolemia declarada: Modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustado con covariables.	83
Tabla 17: Mortalidad asociada a la hipercolesterolemia declarada para diferentes grupos de edad y sexo: Modelo de Cox ajustado por covariables.	85
Tabla 18: Número necesario de sujetos a tratar (NNT) para la hipercolesterolemia declarada, global y estratificado por grupos de edad, y por sexo y grupos de edad.	86
Tabla 19: Causas de muerte de los sujetos fallecidos durante el primer año de seguimiento de la cohorte.	88
Tabla 20: Frecuencia de las causas de muerte en la cohorte, global y por hipercolesterolemia, en porcentaje sobre el total de muertes.	89

Tabla 21: Tasas de mortalidad (por 1.000 sujetos/año) específicas por causa de muerte, crudas y estratificadas por sexo y por hipercolesterolemia declarada.	90
Tabla 22: Tasas crudas de mortalidad (por 1.000 sujetos/año) específicas por causa de muerte, estratificadas por sexo e hipercolesterolemia declarada.	91
Tabla 23: Incidencia acumulada (IA) de muerte por causas específicas a los 13,5 años de seguimiento, calculada mediante el modelo de decrementos múltiples, global y estratificada por hipercolesterolemia declarada.	92
Tabla 24: Riesgo de muerte por causas vasculares: Modelo de regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos, ajustado por covariables.....	95
Tabla 25: Riesgo de muerte por causas no vasculares: Modelo de regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos, ajustado por covariables.....	96
Tabla 26: Riesgo de muerte asociado a la hipercolesterolemia declarada para las causas específicas de mortalidad de la cohorte: Modelo de regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos.....	97
Tabla 27: Valores de colesterol plasmático de la cohorte, agrupados por sexo y edad.....	100
Tabla 28: Descripción de los cuartiles de los niveles de colesterol total plasmático.	100
Tabla 29: Tasas de mortalidad global y estratificadas por sexos para cada cuartil de colesterol plasmático.	103
Tabla 30: Tasas de mortalidad estratificadas por sexo y grupo de edad, para cada cuartil de los niveles colesterol plasmático.....	103
Tabla 31: Razón de tasas de mortalidad global asociada a los niveles de colesterol plasmático, no ajustada.	104
Tabla 32: Razón de tasas para la mortalidad por cuartiles de colesterol plasmático: Modelo de regresión de Cox ajustado por covariables.	105
Tabla 33: Frecuencia de muerte por causas específicas y cuartil de colesterol plasmático, en porcentaje sobre el total.	110
Tabla 34: Tasas de mortalidad global, y estratificadas por sexo y cuartiles de colesterol plasmático.	111
Tabla 35: Riesgo de muerte asociado a los cuartiles de colesterol plasmático para las causas específicas de mortalidad de la cohorte: Modelo de regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos.....	112
Tabla 36: Mortalidad global y por causas específicas diferentes a la cardiopatía isquémica en estudios de cohortes poblacionales en ancianos.....	120

Índice de figuras:

Figura 1: Diagrama de flujo de la revisión sistemática, en formato PRISMA (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>).	45
Figura 2: Valores de κ y PABAK para los estudios incluidos en el meta-análisis de la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada.	48
Figura 3: Representación gráfica de la frecuencia de cada valoración en los dominios de la escala QUADAS-2 para los estudios incluidos en el meta-análisis.	50
Figura 4: Normograma de Fagan para la hipercolesterolemia declarada por el sujeto: relación entre las probabilidades pre- y post-prueba con los cocientes de probabilidad positivo (azul) y negativo (rojo).....	52
Figura 5: Curva HSROC para la hipercolesterolemia declarada y sus IC 95%.	53
Figura 6: <i>Forest plot</i> del meta-análisis de los valores del estadístico κ de la hipercolesterolemia declarada.....	57
Figura 7: <i>Forest plot</i> del meta-análisis de los valores del estadístico PABAK de la hipercolesterolemia declarada.	57
Figura 8: Gráficos de relación lineal con IC 95% entre el valor de κ en modelos de efectos mixtos con una única covariable moderadora y el tamaño muestral (A), la tasa de respuesta (B) y la prevalencia de hipercolesterolemia (C).	62
Figura 9: Gráficos de relación lineal con IC 95% entre el valor de PABAK en modelos de efectos mixtos y la tasa de respuesta (A) y la prevalencia de hipercolesterolemia (B).	63
Figura 10: Análisis de los valores influyentes en el meta-análisis de κ : residuales externamente estandarizados, DFFITS, distancias de Cook, ratio de las covarianzas, DFBETAS, estimación de τ^2 al excluir cada estudio, estadístico Q de heterogeneidad al excluir cada estudio, elementos diagonales de la matriz, y los pesos de los estudios. El estudio número 9 corresponde a St Sauver <i>et al.</i>	66
Figura 11: Análisis de los valores influyentes en el meta-análisis de PABAK: residuales externamente estandarizados, DFFITS, distancias de Cook, ratio de las covarianzas, DFBETAS, estimación de τ^2 al excluir cada estudio, estadístico Q de heterogeneidad al excluir cada estudio, elementos diagonales de la matriz, y los pesos de los estudios.. El estudio número 3 corresponde a Klungel <i>et al</i> , el 8 a Robinson <i>et al</i> y el 9 a St Sauver <i>et al.</i>	67
Figura 12: Gráficos de embudo para el meta-análisis de κ : Modelo de efectos aleatorios (izquierda) y modelo de efectos mixtos con todas las variables moderadoras incluidas (derecha).	68
Figura 13: Gráficos de embudo para el meta-análisis de PABAK: Modelo de efectos aleatorios (izquierda) y modelo de efectos mixtos con todas las variables moderadoras incluidas (derecha).	69
Figura 14: Diagrama de flujo del estudio NEDICES, corte basal.....	71
Figura 15: Histograma (pirámide poblacional) por edad y sexo de los sujetos incluidos en la cohorte NEDICES.	73

Figura 16: Función de supervivencia de Kaplan-Meier, agrupada por sexo.	77
Figura 17: Función de incidencia (<i>hazard</i>) de mortalidad para toda la cohorte.....	77
Figura 18: Función de supervivencia de Kaplan-Meier, agrupada por hipercolesterolemia declarada.....	81
Figura 19: Función de supervivencia por hipercolesterolemia declarada, estimada con el modelo de regresión de Cox ajustado.	84
Figura 20: Incidencia acumulada de muerte por causas vasculares, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.	93
Figura 21: Incidencia acumulada de muerte por causa no vascular, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.	93
Figura 22: Diagrama de flujo del estudio de los niveles plasmáticos de colesterol.	99
Figura 23: Diagrama de cajas de los niveles de colesterol plasmático, categorizados en cuartiles.	101
Figura 24: Función de supervivencia estimada por el método de Kaplan-Meier para los cuartiles de colesterol plasmático.	102
Figura 25: Función de supervivencia estimada por cuartiles de colesterol plasmático con el modelo de regresión de Cox ajustado.	104
Figura 26: Distribución de la mortalidad para los diferentes valores de colesterol plasmático (verde), y representación de las tendencias lineal (rojo) y cuadrática (azul) de la relación.	107

Las referencias bibliográficas se citan en el formato de la *American Psychological Association* (APA).

I. INTRODUCCIÓN

1. Hipercolesterolemia y riesgo vascular

Los investigadores del *Framingham Heart Study* fueron los primeros en demostrar la influencia de los niveles elevados de colesterol plasmático total en el aumento del riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica (Kannel, Dawber, Friedman, Glennon y McNamara, 1964). Desde entonces, múltiples estudios epidemiológicos prospectivos han confirmado esta asociación, por lo que actualmente la hipercolesterolemia es considerada un factor de riesgo cardiovascular bien establecido para todos los grupos de edad (Agner y Hansen, 1983; Benfante, Reed, MacLean y Yano, 1989; Benfante y Reed, 1990; Berry et al., 2012; Castelli, Wilson, Levy y Anderson, 1989; Criqui, 1991; D'Agostino et al., 2008; Frost et al., 1996; Houterman, Verschuren, Hofman y Witteman, 1999; Sarah Lewington et al., 2007; Lloyd-Jones et al., 2006; Lowe et al., 1998; Monique Verschuren y Kromhout, 1995; Rubin et al., 1990; Stamler, Wentworth y Neaton, 1986; Anónimo, 1978). Los ensayos clínicos con medicamentos que disminuyen la concentración plasmática de colesterol, sobre todo los que han usado estatinas, y los meta-análisis de ensayos clínicos han confirmado de forma casi unánime una reducción de la incidencia de cardiopatía isquémica y de muerte por enfermedad cardiovascular asociada al tratamiento, sobre todo en prevención secundaria (pacientes que ya han desarrollado cardiopatía isquémica) (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Marchioli, Marfisi, Carinci y Tognoni, 1996; Anónimo, 1994; Sacks et al., 1996; Wilt et al., 2004). En prevención primaria (sujetos en riesgo pero sin antecedente de enfermedad cardiovascular) la evidencia sobre el papel protector de las estatinas con respecto a la cardiopatía isquémica también es firme, aunque el efecto en la reducción de la incidencia es menos intenso (Holme, 1990; Taylor et al., 2013). En cuanto a la reducción de la mortalidad global en prevención primaria, los resultados son conflictivos entre los diferentes estudios, no existiendo evidencia clara de una disminución de las muertes

por causa cardiovascular en prevención primaria sobre sujetos en riesgo (Ray, 2010; Taylor et al., 2013).

La hipercolesterolemia también es un factor de riesgo demostrado para la enfermedad arterial periférica (Murabito, D'Agostino, Silbershatz y Wilson, 1997). Por el contrario, la relación entre hipercolesterolemia e ictus es compleja debido a los diferentes subtipos existentes. La hipercolesterolemia es un factor de riesgo aparentemente poco importante en el desarrollo de un primer ictus isquémico en comparación con otros factores de riesgo como la diabetes, la hipertensión o el tabaquismo, y es un factor débilmente protector frente al menos frecuente ictus hemorrágico (Anónimo, 1995; Iso, Jacobs, Wentworth, Neaton y Cohen, 1989; Lindenstrøm, Boysen y Nyboe, 1994). Sí existe evidencia de una disminución de la recurrencia del ictus isquémico en pacientes tratados con hipolipemiantes en prevención secundaria. El ensayo clínico *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) y un meta-análisis de ensayos clínicos con diferentes estatinas, que mostró la existencia de un efecto de clase, demostraron una reducción significativa de la recurrencia del ictus isquémico en prevención secundaria, incluso en pacientes con niveles normales de colesterol plasmático, aunque sin acompañarse de una reducción de la mortalidad global entre los tratados (Amarenco et al., 2006; Naci, Brugts, Fleurence y Ades, 2013).

2. La paradoja del colesterol

Existe, a pesar de todo, controversia en cuanto al papel que desempeñan los niveles de colesterol plasmático elevados en algunas situaciones clínicas o grupos de sujetos concretos. Se ha demostrado una reducción de la mortalidad global y no cardiovascular asociada a la hipercolesterolemia con respecto a la normo o hipocolesterolemia entre pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis crónica

(Chmielewski et al., 2011; Liu et al., 2004). También se ha descrito la misma reducción de las muertes tras el evento entre los supervivientes a un infarto de miocardio o a un ictus isquémico, en los que varios estudios longitudinales han descrito un menor riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con hipercolesterolemia en el momento del evento (Amarengo y Steg, 2007; Behar et al., 1997; Dyker, Weir y Lees, 1997; Lewington et al., 2007; Olsen, Christensen, Kammergaard y Andersen, 2007; Wang et al., 2009). Sin embargo, los ancianos son el grupo de sujetos en el que más constantemente se ha descrito la ausencia de asociación o la asociación inversa entre hipercolesterolemia y mortalidad (Newson et al., 2011; Schatz et al., 2001; Takata et al., 2014).

En todos estos grupos, la asociación se ha intentado explicar de diferentes formas:

- Achacándola a la fragilidad de los sujetos incluidos en estos grupos, en los que la hipocolesterolemia sería un marcador de malnutrición, enfermedad grave, inflamación sistémica, o existencia de otras comorbilidades significativas (Chmielewski et al., 2011). La epidemiología inversa explica esta asociación como una confusión estadística atribuible a que la hipercolesterolemia estaría presente en pacientes con mejor estado nutricional y capacidad funcional y por tanto con menor mortalidad por esta causa (Martín-Ponce et al., 2010).
- Por un sesgo de selección al no tener en cuenta la muerte prematura de sujetos hipercolesterolémicos de alto riesgo, que no vivieron lo suficiente para ser incluidos en los estudios realizados en ancianos (Amarengo y Steg, 2007).

Los argumentos denegando la existencia de un efecto protector de la hipercolesterolemia frente a la mortalidad en estos subgrupos son concordantes con los resultados de los ensayos clínicos en prevención primaria y secundaria, en los que se demuestra un efecto beneficioso del tratamiento hipolipemiante en todos los grupos sin que aumente el riesgo de muerte entre los tratados. Sin embargo, la información

disponible a partir de los datos de los ensayos clínicos adolece de ciertas limitaciones, como por ejemplo el tiempo de seguimiento. No existe hasta el momento información acerca de la seguridad y los efectos a largo plazo del tratamiento con estatinas sobre la incidencia y la mortalidad de la cardiopatía isquémica. Por el contrario, los estudios observacionales sí han realizado seguimientos largos, la mayoría por encima de los 10 años, y es principalmente en estos tiempos de seguimiento en los que se ha observado la paradoja de esta relación entre los niveles plasmáticos de colesterol y la mortalidad (Harris et al., 1992; Jónsson, Sigvaldason y Sigfússon, 1997; Ulmer, Kelleher, Diem y Concin, 2004).

3. La hipercolesterolemia en los ancianos

En la edad anciana existe una reducción fisiológica de los niveles plasmáticos de colesterol total que se ha relacionado con una disminución del peso, mientras que se mantiene un progresivo aumento de los niveles de colesterol LDL con el envejecimiento (Ferrara, Barrett-Connor y Shan, 1997; Heiss et al., 1980). La hipercolesterolemia es un factor de riesgo cardiovascular importante en los ancianos (Agner y Hansen, 1983; Benfante y Reed, 1990; Castelli et al., 1989; Frost et al., 1996; Houterman et al., 1999; Rubin et al., 1990).

Los ensayos clínicos con frecuencia tienen criterios de inclusión estrictos y excluyen grupos de pacientes con ciertas características diferenciales. En este sentido, los ancianos están con frecuencia infrarrepresentados en los ensayos clínicos, entre ellos los que han probado tratamientos con estatinas, o directamente no fueron incluidos en algunos de estos estudios (Blauw, Lagaay, Smelt y Westendorp, 1997; Petersen, Christensen y Kragstrup, 2010; Shepherd et al., 2002). A pesar de ello, son el grupo de edad con mayor riesgo absoluto potencialmente tratable de cardiopatía isquémica. En los ensayos clínicos con estatinas que incluyeron ancianos el efecto del

tratamiento fue discretamente menor o igual que entre los adultos de mediana edad en términos relativos, pero en términos absolutos las tasas de incidencia de cardiopatía isquémica y de mortalidad cardiovascular fueron mucho mayores entre los ancianos que entre los adultos de mediana edad (Allen Maycock et al., 2002; Byington et al., 1995; Deedwania et al., 2007; Downs et al., 1998; Glynn, Koenig, Nordestgaard, Shepherd y Ridker, 2010; Grundy, Cleeman, Rifkind y Kuller, 1999; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Hunt et al., 2001; LaRosa, 2001; LaRosa et al., 2010; Lewis et al., 1998; Miettinen et al., 1997; Neil et al., 2006; Sacks et al., 1996; Savarese et al., 2013; Sever et al., 2003; Shepherd et al., 2002; Wenger, Lewis, Herrington, Bittner y Welty, 2007). Por tanto, el número absoluto de eventos cardiovasculares es comparativamente mucho mayor entre los ancianos y es el grupo de edad en el que más eventos puede evitar el tratamiento (Grundy et al., 1999).

Por el contrario, la relación de la hipercolesterolemia con la mortalidad global y por otras causas específicas entre los ancianos es más controvertida. Se ha descrito de forma recurrente una relación en forma de “U” o de “J invertida” entre la mortalidad y la colesterolemia en los ancianos, con un aumento de la mortalidad global y no cardiovascular en los sujetos con niveles bajos o extremadamente altos de colesterol plasmático (Petersen et al., 2010; Takagi y Umemoto, 2013). La mortalidad cardiovascular entre los ancianos no parece modificarse de forma paralela al aumento de los niveles plasmáticos de colesterol ni a su reducción mediante el tratamiento con estatinas (Savarese et al., 2013). El aumento de la mortalidad global y no vascular entre los ancianos hipocolesterolémicos se ha achacado a la fragilidad y las comorbilidades de estos, aunque el significado de la asociación en los diferentes estudios longitudinales es prácticamente constante y habitualmente estos potenciales factores de confusión han sido controlados en el diseño de los estudios (Corti et al., 1997). Una mayoría de los estudios de mortalidad en ancianos relaciona la hipercolesterolemia con una menor mortalidad global y por causas no vasculares

(Newson et al., 2011; Schatz et al., 2001). En los ensayos clínicos con estatinas en los que fueron incluidos sujetos mayores de 65 años, los efectos del tratamiento en su mortalidad a corto y medio plazo fueron dispares (Petersen et al., 2010). Por estos motivos, la recomendación actual basada en la evidencia científica disponible establece la ausencia de indicación de tratamiento hipolipemiante con estatinas en prevención primaria en los ancianos, salvo que asocien otros factores de riesgo cardiovascular (Morón, Novella y Alcaraz, 2013). Se mantiene la indicación de tratamiento en prevención secundaria, en la que sí han demostrado su utilidad en la reducción de las recurrencias, con las limitaciones previamente mencionadas.

Por otra parte, los estudios de mortalidad asociada a los niveles plasmáticos de colesterol en el anciano no se han realizado, salvo algunas excepciones, en países mediterráneos, sino que se han llevado a cabo en poblaciones de un mayor riesgo vascular (Brescianini et al., 2003; Carriere, Dupuy, Lacroux, Cristol y Delcourt, 2008; Casiglia et al., 1993). Los resultados de los análisis de riesgo de muerte global, de causa vascular y de causa no vascular han arrojado resultados dispares. Algunos estudios han encontrado una ausencia de relación entre hipercolesterolemia y mortalidad en la población anciana, y en otros se ha demostrado una reducción de la mortalidad global y/o no vascular entre los hipercolesterolémicos (Karamanli, Singer, Reuben y Seeman, 2004; Kronmal, Cain, Ye y Omenn, 1993; Psaty et al., 2004; Schatz et al., 2001). Sin embargo, la valoración de la relación entre colesterol y mortalidad en ancianos provenientes de países con una dieta mediterránea podría aportar información adicional a la vista de la evidencia disponible de que la dieta mediterránea se ha demostrado como un factor protector frente a la mortalidad cardiovascular independientemente del estatus de hipercolesterolemia o normocolesterolemia (Buckland et al., 2011; Estruch et al., 2013; Lasheras, Fernandez y Patterson, 2000; Trichopoulou et al., 2005; Trichopoulou, Costacou, Bamia y Trichopoulos, 2003).

4. Utilidad de los estudios de cohortes

Para encontrar estas posibles asociaciones entre potenciales factores de riesgo e incidencia o mortalidad, el mejor método es la realización de estudios epidemiológicos con un diseño adecuado y una potencia suficiente. Para este propósito, los más indicados son los estudios de cohortes.

Los estudios de cohortes son uno de los diseños que mejor evidencia aporta desde el punto de vista epidemiológico, solo por detrás de los estudios experimentales y los meta-análisis (Delgado Rodríguez, Llorca Díaz y Doménech Massons, 2012). En el caso concreto del colesterol plasmático, la existencia de un aumento claro del riesgo precoz de incidencia y mortalidad cardiovascular asociado a la hipercolesterolemia observado en los ensayos clínicos contrasta con la evolución observada a largo plazo en los estudios longitudinales, en la que no parece existir un aumento en la mortalidad global y no cardiovascular asociada a la hipercolesterolemia en los estudios de seguimiento a largo plazo en los ancianos (Petersen et al., 2010). Por tanto, a pesar del superior nivel de evidencia proporcionado por los ensayos clínicos, los estudios observacionales de calidad pueden ser complementarios a los primeros y seguir aportando información útil y complementaria.

Los estudios de cohortes permiten seguir a un grupo de individuos relativamente homogéneo a lo largo del tiempo de forma prospectiva con un objetivo de estudio bien definido en el momento de su inicio, que es cuando se comienza a recoger la información. Habitualmente se utilizan para encontrar factores de riesgo (permiten proponer causalidad si están bien diseñados y analizados) o pronósticos, o para valorar la evolución natural de un proceso a nivel comunitario (Delgado Rodríguez et al., 2012). El seguimiento puede ser largo, permitiendo observar la emergencia de factores de riesgo latentes. Sin embargo, el diseño de cohortes puede no ser el más adecuado en determinadas circunstancias, como pueden ser una

financiación limitada, una latencia excesivamente larga de la enfermedad tras la exposición al factor de riesgo, o la necesidad de estudiar enfermedades infrecuentes. En estos casos, otros diseños serán más útiles o factibles.

Una de las dificultades de los estudios de cohortes es, en ocasiones, la definición del evento resultado. Desde un punto de vista práctico, el evento más objetivo posible es la muerte del sujeto en seguimiento. Precisamente por este motivo, los estudios de mortalidad son robustos: disponen de fuentes de información sistemáticas y de calidad, y valoran el grado máximo posible de pérdida de la salud. La mortalidad es uno de los principales indicadores de salud de una población. Esta información es útil como instrumento de planificación sanitaria, permite generar hipótesis sobre la etiología de las enfermedades, y determinar la posible eficacia de nuevas medidas de prevención o tratamiento (Northridge, 1995; Villarejo Galende, 2011). Los estudios de mortalidad deben tener una base poblacional y realizar un seguimiento largo para que sus resultados puedan ser extrapolables a la comunidad. Sin embargo, tienen algunos inconvenientes como el no tener en cuenta problemas menores de salud o de calidad de vida, y la posibilidad de que existan problemas de fiabilidad y validez en el registro y codificación de las defunciones y sus causas, además de los propios de cualquier estudio de cohortes.

5. La hipercolesterolemia declarada

Los estudios de cohortes presentan los inconvenientes de obtener habitualmente una gran cantidad de información, un alto coste, y el tiempo necesario de seguimiento para obtener conclusiones firmes, lo que hace que con frecuencia una parte de la información se obtenga mediante cuestionarios específicos en lugar de realizar determinaciones biológicas (Bermejo-Pareja, Benito-León y Castilla Rilo, 2007).

La información obtenida mediante cuestionarios debe ser validada para su adecuado uso e interpretación en el entorno clínico habitual o de un estudio. Las preguntas que se formulan en miles de consultas médicas todos los días o en los estudios epidemiológicos son equiparables en la práctica a una prueba diagnóstica, con sus verdaderos y falsos positivos y negativos. A pesar de la frecuencia con la que un clínico o un investigador obtienen esa información, la validez (precisión) y la fiabilidad (acuerdo o concordancia) de la información obtenida por este método es desconocida en la mayoría de los casos. Por este motivo, los estudios de precisión y concordancia diagnóstica son imprescindibles para su adecuada comprensión. Idealmente, clínicos e investigadores deberían disponer de estos parámetros para cada ítem individual de la información recogida de los sujetos o pacientes a través de cuestionarios o de anamnesis (y exploración) en las consultas. El hecho de conocer las limitaciones en la obtención verbal de la información médica (antecedentes médicos, tratamientos, o síntomas) puede facilitar la comprensión de sus limitaciones y, por tanto, de su aplicabilidad en la práctica clínica.

La información acerca del conocimiento de una población de sus factores de riesgo (*awareness*) y su tratamiento y control son esenciales para poder comprender sus efectos a nivel comunitario y poder desarrollar intervenciones y estrategias de prevención (Arnett et al., 2005). Con respecto a la hipercolesterolemia, existe una gran variabilidad entre individuos de diferentes poblaciones en el conocimiento de su estado de hipercolesterolemia; más de la mitad de los sujetos con niveles plasmáticos de colesterol por encima de los valores que incrementan su riesgo cardiovascular desconocen que lo están (Arnett et al., 2005; Tolonen, Keil, Ferrario y Evans, 2005).

El diagnóstico de referencia de la hipercolesterolemia se realiza mediante una determinación en sangre periférica, no necesariamente en ayunas (Langsted, Freiberg y Nordestgaard, 2008). Esta prueba diagnóstica de referencia no se podrá aplicar en todas las consultas médicas de cada paciente a lo largo de su vida, por lo que la

información previa (obtenida del paciente o de la historia clínica) es la que se suele utilizar en consultas subsiguientes. Sin embargo, la validez y la fiabilidad de la información obtenida directamente mediante anamnesis o entrevista (en caso de estudios epidemiológicos) son limitadas, y pueden estar sujetas al desconocimiento completo del diagnóstico, al sesgo de recuerdo, o a conveniencias sociales (El Fakiri, Bruijnzeels y Hoes, 2007; Rosen y Olsen, 2006; Anónimo, 1997). Por ello, los datos autodeclarados (*self-reported*; declarados, en adelante) sobre los factores de riesgo vascular pueden no ser completamente adecuados (El Fakiri et al., 2007; Mittelmark et al., 1993). Para utilizar esa información con confianza es imprescindible conocer hasta qué punto los diagnósticos declarados de enfermedades crónicas o factores de riesgo se corresponden con la realidad (Ahluwalia, Tessaro, Rye y Parker, 2009).

Muchos estudios epidemiológicos que han analizado la prevalencia de los factores de riesgo vascular han utilizado información declarada por los sujetos en lugar de una determinación biológica (Natarajan, Lipsitz y Nietert, 2002). Este abordaje es eficiente en términos de ahorro de tiempo de trabajo y de costes derivados de realizar las determinaciones diagnósticas para cada enfermedad o factor de riesgo, sobre todo en estudios epidemiológicos con tamaños muestrales grandes (Ahluwalia et al., 2009; Colditz et al., 1986). La validez y fiabilidad de los diferentes factores de riesgo vascular declarados por los sujetos son variables, siendo de forma constante máximo para la diabetes y menor para otros factores de riesgo (Muggah, Graves, Bennett y Manuel, 2013; Okura, Urban, Mahoney, Jacobsen y Rodeheffer, 2004). Los resultados de los diferentes estudios de precisión y concordancia de la hipercolesterolemia declarada son muy variables entre sí, por lo que es recomendable intentar establecerlos de forma concluyente para poder utilizarla con confianza tanto en un ambiente clínico como en el seno de la investigación epidemiológica.

II. HIPÓTESIS

1. La hipercolesterolemia declarada por el paciente podría ser un dato suficientemente fiable y válido como para poder utilizarlo en la práctica clínica habitual.
2. La hipercolesterolemia declarada podría ser un predictor independiente de mortalidad (global y por causas específicas) entre los sujetos mayores de 65 años.

III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la validez del diagnóstico declarado de hipercolesterolemia.
2. Determinar la fiabilidad del diagnóstico declarado de hipercolesterolemia.
3. Determinar la mortalidad global y por causas específicas asociada a la hipercolesterolemia declarada entre los participantes en la cohorte poblacional NEDICES.
4. Confirmar la asociación, en caso de existir, de los niveles plasmáticos de colesterol con la mortalidad global y por causas específicas en ancianos de la cohorte NEDICES.

IV. MÉTODOS

1. Descripción general de los métodos

Para alcanzar los objetivos se llevaron a cabo estudios específicos con unos métodos adecuados para cada caso. En primer lugar (*Fase 1*), para determinar de la forma más precisa posible los parámetros de fiabilidad y validez de la hipercolesterolemia declarada por el sujeto con respecto a una prueba diagnóstica de referencia (*gold standard*) se realizó una revisión sistemática con meta-análisis de los estudios publicados disponibles y analizables, a los que se añadieron los datos no publicados previamente del estudio *Neurological Diseases in Central Spain* (NEDICES) y del *Toledo Study of Healthy Aging* (TSHA). En segundo lugar (*Fase 2*), una vez establecida la fiabilidad y la validez del diagnóstico de la hipercolesterolemia declarada, se analizó la mortalidad asociada a la misma en la cohorte de ancianos NEDICES, y se confirmaron sus resultados mediante el análisis de la relación entre los niveles plasmáticos de colesterol y la mortalidad global y por causas específicas.

2. Fase 1: revisión sistemática y meta-análisis de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada

2.1. Revisión sistemática

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos biomédicas PubMed y EMBASE. La búsqueda se realizó mediante la estrategia de operadores “(report* OR awareness OR declared) AND (cholesterol OR hypercholesterolemia) AND (accuracy OR agreement OR concordance OR validity OR reliability)”, limitada a artículos originales sobre estudios realizados en humanos entre los años 1.970 y 2.014. Las revisiones, artículos editoriales, cartas al director y comunicaciones a congresos o reuniones fueron excluidas.

2.2. Criterios de selección

Se revisaron los títulos y resúmenes de todos los artículos encontrados en las bases de datos electrónicas y se obtuvo el texto completo de aquellos artículos en los que potencialmente podrían aparecer publicados los datos necesarios para el cálculo de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada. Además, se revisaron las referencias bibliográficas de todos los artículos revisados a texto completo en busca de referencias a estudios no detectados mediante la búsqueda electrónica.

Tras su lectura, se incluyeron en la revisión sistemática exclusivamente estudios poblacionales originales en los que se presentaran la validez y/o la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada mediante el estadístico kappa (κ) o algunos de los estadísticos de validez con respecto a una prueba diagnóstica de referencia bien definida; o que presentaran información suficiente para calcularlos (datos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, prevalencia, y/o tamaño muestral).

Se excluyeron aquellos estudios que:

- Comunicaban la concordancia entre los niveles declarados de colesterol plasmático en forma numérica (mg/dl o mmol/l) con respecto al resultado concreto de una determinación de laboratorio (evaluado mediante el coeficiente de correlación intraclase).
- Fueron realizados sobre una cohorte clínica seleccionada (diseños no poblacionales).
- Constituían publicación redundante.
- Describían datos de estudios con metodología poco clara o cuestionable.

Con el objetivo de aumentar la potencia del análisis y de incluir toda la evidencia disponible, se incluyeron los datos no publicados de dos estudios epidemiológicos poblacionales españoles (NEDICES y TSHA).

2.3. Estudios *Neurological Diseases in Central Spain* (NEDICES) y *Toledo Study of Healthy Aging* (TSHA)

Los objetivos, metodología y principales resultados del estudio NEDICES y del estudio TSHA han sido publicados previamente en artículos y en monografías específicas (Bermejo et al., 2001; Bermejo-Pareja, 2003; Bermejo-Pareja et al., 2007; Carcaillon et al., 2012; Garcia-Garcia et al., 2011; Morales et al., 2004). Los detalles del estudio NEDICES se describen más ampliamente en la Fase 2. Ambos estudios son cohortes cerradas poblacionales, basadas en el censo, de sujetos de ≥ 65 años que aceptaron participar en los proyectos tras otorgar consentimiento informado por escrito con el objetivo principal de analizar el estado de salud de los ancianos. En ambos estudios se evaluó el estado de hipercolesterolemia (hipercolesterolemia declarada por el sujeto) mediante una pregunta específica en el cuestionario del tipo “¿Le ha dicho alguna vez un médico que su nivel de colesterol en sangre era alto?”.

El estudio NEDICES incluyó a 5.278 participantes de tres áreas del centro de España. De ellos, los sujetos de dos de las áreas ($N = 3.503$) fueron invitados a aportar una muestra de sangre periférica (obtenida no necesariamente en ayunas) para su análisis, de los que 2.637 accedieron. Veinticinco de estos sujetos no respondieron a la pregunta acerca de la hipercolesterolemia, por lo que la cohorte de sujetos para el análisis de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada constó de 2.612 participantes (74,6% de los elegibles) que respondieron a dicha pregunta y fueron sometidos a una determinación plasmática de colesterol total en el corte basal.

El estudio TSHA incluyó a 2.488 sujetos residentes en la provincia de Toledo (el 24% de la población ≥ 65 años en la provincia). Fueron seleccionados mediante muestreo aleatorio estratificado por sexo, edad y tamaño de la localidad de residencia. La cohorte del TSHA incluyó a dos grupos de participantes:

- Los supervivientes de una primera cohorte establecida en 1.994 (*estudio Toledo*) que incluyó a 3.214 sujetos de ≥ 65 años, de los que 811 de ≥ 77 años seguían vivos y localizables (elegibles) en el momento de establecer la cohorte del TSHA en el año 2.006 y aceptaron participar.
- Y un grupo de 1.677 sujetos de entre 65 y 76 años de nueva incorporación a la cohorte en 2.006.

La información de la hipercolesterolemia declarada y los niveles plasmáticos de colesterol estaba disponible en 1.707 participantes (68,6% de la cohorte del TSHA).

En ambos estudios se determinaron la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada por los participantes con respecto al punto de corte de 200 mg/dl. Los sujetos fueron considerados hipercolesterolémicos si su nivel de colesterol plasmático era ≥ 200 mg/dl, o si estaban en tratamiento hipolipemiente o con dieta para reducir los niveles de colesterol plasmático.

2.4. Extracción de la información

Los resultados de la búsqueda bibliográfica sistemática y los artículos relevantes para ser leídos a texto completo fueron revisados y seleccionados por dos observadores independientes. Las diferencias de opinión se resolvieron por consenso tras la revisión de los artículos. Una vez seleccionados, se obtuvo la información necesaria de cada uno de los estudios, que incluía los siguientes datos:

- País donde fue realizado el estudio.
- Año de inicio del reclutamiento.
- Año de publicación.
- Número de sujetos elegibles y tamaño muestral final tras exclusiones.
- Tasa de respuesta sobre el total de sujetos elegibles.
- Método utilizado para obtener la información de la hipercolesterolemia declarada: entrevista cara a cara, entrevista telefónica, o cuestionario sin entrevistador.
- Prueba de referencia (*gold standard*) utilizada para el diagnóstico de hipercolesterolemia.
- Edad de los participantes incluidos.
- Número de verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), verdaderos negativos (VN) y falsos negativos (FN).
- Sensibilidad, especificidad, y estadístico κ .

2.5. Valoración de la calidad de los estudios y del riesgo de sesgos

La calidad metodológica de los estudios incluidos y el riesgo de contener sesgos fueron valorados de forma independiente por dos observadores mediante la herramienta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2) (Whiting et al., 2011). Se trata de una escala de valoración que se obtiene mediante una evaluación en 4 fases de los estudios de validez diagnóstica, y que finaliza con la valoración de 4 dominios sobre los posibles sesgos de los estudios y de 3 dominios sobre las dudas existentes en la aplicabilidad de los estudios (Anexo I). Cada uno de

los 7 dominios es evaluado mediante unas preguntas preestablecidas específicas para ese dominio, con posibilidad de obtener las respuestas “sí”, “no” y “desconocido”. Dependiendo de estas respuestas, cada dominio finalmente recibe una evaluación en forma de probabilidad de que existan sesgos y dudas metodológicas: “alto riesgo”, “bajo riesgo” y “riesgo desconocido”. Los desacuerdos entre los evaluadores fueron resueltos por consenso tras la revisión conjunta de los artículos originales.

Se analizó el acuerdo entre las 168 respuestas de los observadores a las preguntas de dominio mediante el estadístico κ (no ponderado, para dos observadores y tres posibles respuestas), y se calcularon sus intervalos de confianza (IC) del 95% mediante *bootstrapping* con 10.000 réplicas ajustado por sesgo.

2.6. Análisis de la validez

La validez es el concepto estadístico que define la capacidad de una prueba diagnóstica o un observador para detectar o descartar un evento, en relación a un método de referencia (*gold standard*). La validez determina el rendimiento “pre-test” de la prueba, es decir, la capacidad para obtener resultados positivos y negativos verdaderos, independientemente de la prevalencia del evento investigado. Esto la diferencia de los valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN), que se obtienen mediante la evaluación en sentido inverso. Éstos últimos representan la posibilidad de que un sujeto en el que la evaluación diagnóstica refleja un resultado concreto (positivo o negativo) realmente haya sufrido o no el evento en estudio, es decir, son una probabilidad condicionada (“post-test”) en la que sí influye la prevalencia del evento en la población evaluada.

La validez se determina por varios parámetros estadísticos que aportan información diferente pero complementaria. Para su cálculo, se representan los

resultados de la prueba en evaluación y de la prueba de referencia en una tabla de 2x2 casillas:

Resultado de la prueba	Diagnóstico de referencia		
	Enfermos (E)	No enfermos (nE)	
Positivo (+)	a	b	a+b
Negativo (-)	c	d	c+d
	a+c	b+d	n

Donde a son los verdaderos positivos, b son los falsos positivos, c son los falsos negativos, d son los verdaderos positivos, y n el tamaño muestral.

La Sensibilidad (Se) es la capacidad de una prueba diagnóstica para detectar a los sujetos enfermos como tales (probabilidad de una prueba positiva entre los enfermos) (Doménech, 2013b). Se calcula mediante la fórmula:

$$Se = \frac{a}{a + c}$$

La Especificidad (Sp) es la capacidad de una prueba diagnóstica para detectar a los sujetos sanos como tales (probabilidad de una prueba negativa entre los no enfermos) (Doménech, 2013b). Se calcula mediante la fórmula:

$$Sp = \frac{d}{b + d}$$

Las razones de verosimilitud o cocientes de probabilidad (*likelihood ratios*, LR) positiva y negativa relacionan los conceptos de Se y Sp en un solo índice (Doménech, 2013b). La razón de verosimilitud positiva (LR+) es la más usada. Indica cuánta mayor probabilidad existe de encontrar un resultado positivo de la prueba entre los sujetos con el evento que sin el evento, y se calcula mediante la fórmula:

$$LR+ = \frac{Se}{1 - Sp}$$

La razón de verosimilitud negativa (LR-) indica cuánto menor es la probabilidad de encontrar un resultado negativo de la prueba evaluada entre los sujetos sin el evento que entre los sujetos con el evento (Doménech, 2013b). Se calcula mediante la fórmula:

$$LR- = \frac{1 - Se}{Sp}$$

Finalmente, la *odds ratio* diagnóstica (ORD) expresa cuanto mayor es la odds de estar enfermo entre las personas con resultado positivo que entre las que tienen resultado negativo. Es una medida simple e intuitiva del rendimiento diagnóstico de la prueba que combina los dos cocientes de probabilidad (Doménech, 2013b). Su fórmula es:

$$ORD = \frac{LR+}{LR-} = \frac{a * d}{b * c}$$

2.6.1. Análisis de la heterogeneidad

El meta-análisis de la validez de la hipercolesterolemia declarada se realizó con el programa Meta-Disc 1.4 (Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España) (Zamora, Abraira, Muriel, Khan y Coomarasamy, 2006). Se valoró en primer lugar la heterogeneidad de los estudios incluidos mediante la prueba de la razón de verosimilitud para los cálculos de Se y Sp, y mediante la prueba Q de Cochran (usando como pesos los inversos de las varianzas) para el meta-análisis de los LRs y de la ORD. En ambos casos el estadístico de contraste se obtuvo mediante una prueba de χ^2 . Para homogeneizar la interpretación de estos contrastes diferentes

entre las pruebas, se calculó el estadístico I^2 , cuya fórmula es (Higgins, Thompson, Deeks y Altman, 2003; Higgins y Thompson, 2002):

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} * 100$$

Donde Q es el resultado de la prueba de χ^2 , obtenido mediante la prueba de la razón de verosimilitud para Se y Sp y mediante la Q de Cochran para LR-, LR- y ORD, y df son los grados de libertad. El índice I^2 describe el porcentaje de la variabilidad del efecto estimado que es atribuible a la heterogeneidad de los estudios más que al azar obtenido en un muestreo aleatorio. A modo de aproximación general, se puede considerar que existe poca heterogeneidad cuando $I^2 < 25\%$, y que existe una heterogeneidad considerable cuando $I^2 > 75\%$ (Delgado, 2015).

Además, en los meta-análisis de pruebas diagnósticas puede aparecer una fuente adicional de variabilidad que no tienen los meta-análisis sobre el efecto de un tratamiento: los estudios incluidos pueden haber usado, explícitamente o no, diferentes puntos de corte para definir los resultados positivo y negativo de la prueba, lo que se denomina el efecto umbral (Deville et al., 2002). Su existencia se exploró mediante el coeficiente de correlación de Spearman entre sensibilidad y especificidad. Una correlación inversa significativa confirmaría la existencia de un efecto umbral, en cuyo caso no se podrían combinar los resultados de los estudios para promediar las sensibilidades y especificidades ni los cocientes de probabilidad, y solo se podrían analizar ajustando los puntos a una curva de características operativas de receptor (*receiver operating characteristic*, ROC).

Para analizar la constancia de la ORD entre los estudios y así seleccionar el mejor método para calcular las curvas ROC, se utilizó el modelo de Moses-Shapiro-Littenberg estimando los parámetros por el método de mínimos cuadrados y ponderando el peso de los estudios por el inverso de la varianza (Moses, Shapiro y

Littenberg, 1993). En caso de obtener un resultado no significativo mediante el modelo de Moses, se asume constancia de la ORD y deben calcularse curvas ROC simétricas. En caso de obtener un resultado significativo, se descarta la hipótesis nula de la constancia de la ORD y deben calcularse curvas ROC asimétricas.

2.6.2. Estimación de los índices de validez

Los valores de estos estadísticos confirmaron la existencia una heterogeneidad significativa entre los estudios, por lo que se utilizó un modelo de efectos aleatorios de DerSimonian Laird con los inversos de las varianzas como pesos de cada estudio para llevar a cabo el meta-análisis y estimar los índices combinados y sus IC del 95%. Se, Sp, LR+, LR- y ORD fueron estimados utilizando el total de valores de las tablas de contingencia 2x2 obtenidas en cada estudio. Los resultados fueron ajustados a una curva de resumen de las características operativas de receptor jerárquica (*hierarchical summary receiver operating characteristic*, HSROC) simétrica, y se calculó su área bajo la curva.

Se realizaron análisis de subgrupos estratificados por diferentes variables:

- Edad de los participantes: Todas las edades, frente a los que solo incluyeron población anciana (≥ 65 años).
- Método utilizado como *gold standard* para evaluar la heterogeneidad de los resultados: información de la historia clínica; o determinación de los niveles de colesterol plasmático.
- Año de reclutamiento: Antes o después de la mediana de los estudios incluidos.
- País: Estados Unidos (EE.UU) u otro país.

- Tamaño muestral: Menor o mayor que la mediana de los estudios incluidos.
- Tasa de respuesta: Menor o mayor que la mediana de los estudios incluidos.
- Prevalencia de hipercolesterolemia determinada por el método de referencia en cada estudio: Menor o mayor que la mediana de los estudios incluidos.
- Consideración del tratamiento hipolipemiante en el diagnóstico de referencia (binaria).

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad, reestimando los parámetros tras ir excluyendo de forma secuencial cada uno de los estudios con el objetivo de analizar su influencia individual en el resultado global. Para analizar el efecto de las variables de agrupación en la heterogeneidad de los estudios se realizaron análisis de meta-regresión incluyéndolas como covariables moderadoras en un modelo de efectos mixtos (junto con una variable de ajuste por el posible efecto umbral). No se analizó el sesgo de publicación mediante el método clásico del gráfico de embudo debido a que se ha propuesto que no es un procedimiento fiable en los meta-análisis de validez diagnóstica (Deeks, Macaskill e Irwig, 2005; Song, Khan, Dinnes y Sutton, 2002).

2.7. Análisis de la fiabilidad

La fiabilidad es el concepto que se aplica al grado de acuerdo o concordancia en la evaluación de un resultado entre dos observadores o pruebas diagnósticas, es decir, cuán reproducible es un resultado obtenido en una prueba por otro observador o prueba diagnóstica. En las valoraciones con respuesta categórica binaria el método más usado para la evaluación de la concordancia es el índice kappa (κ), que se calcula como el cociente entre la concordancia real (observada, p_o) y la concordancia potencial (máxima concordancia esperada que se puede obtener en un acuerdo

perfecto, $1-p_e$) tras eliminar en ambos casos la concordancia atribuible al azar (p_e) (Doménech, 2013a):

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

Donde la concordancia observada (p_o) es:

$$p_o = \frac{a + d}{n}$$

Y la proporción de concordancia esperada por el azar es la suma de casos esperados de concordancia en las casillas a y d de una tabla 2x2 ($e_a + e_d$) entre el total de la muestra:

$$p_e = \frac{e_a + e_d}{n}$$

El resultado del estadístico κ oscila entre -1 (discordancia sistemática) y 1 (acuerdo perfecto), siendo el valor 0 el equivalente a la concordancia que se obtendría por azar (Doménech, 2013a). Los criterios de Landis y Koch son los más utilizados para establecer el nivel de acuerdo entre lo declarado y el diagnóstico de la prueba de referencia (Landis y Koch, 1977): pobre ($\kappa \leq 0,2$); bajo ($\kappa = 0,21-0,4$); moderado ($\kappa = 0,41-0,6$); bueno ($\kappa = 0,61-0,8$); y excelente o casi perfecto ($\kappa = 0,8-1$).

2.7.1. Análisis de la heterogeneidad

El meta-análisis de la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada frente a una prueba diagnóstica de referencia se realizó mediante el programa estadístico *R* (R Core Team, 2015) y el paquete *metafor* (Viechtbauer, 2010). La heterogeneidad se valoró mediante los estadísticos Q e I^2 . El valor de I^2 fue mayor del 95% en todos los

casos, por lo que se utilizaron modelos de efectos aleatorios con el inverso de la varianza como peso de cada estudio.

2.7.2. Estimación de los índices de fiabilidad

Los VP, FP, VN y FN fueron extraídos de los estudios en caso de ser especificados, representados en tablas de contingencia y analizados (Stata/IC 12.1, StataCorp, Texas, EEUU). En los estudios en los que no se detallaba el conteo de respuestas de cada celda de la tabla de contingencia, éstos fueron estimados aplicando las fórmulas de Se y Sp y aplicando el teorema de Bayes (Doménech, 2013b):

$$p(E|+) = \frac{p(E) * p(+|E)}{p(E) * p(+|E) + p(nE) * p(+|nE)}$$

Donde p son las probabilidades respectivas, E los enfermos, nE los no enfermos, y $+$ los positivos en la prueba en evaluación.

Se calculó el estadístico κ meta-analítico y sus IC del 95% utilizando un modelo de efectos aleatorios aplicado sobre las respuestas de todos los sujetos participantes en los estudios incluidos.

También se calculó el κ ajustado por prevalencia y sesgos (*Prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa*, PABAK) meta-analítico. Las asimetrías entre los pares de celdas discordantes de la tabla 2x2 indican la presencia de sesgos, lo que traduce que uno de los evaluadores o pruebas tiende a adjudicar más resultados positivos o negativos que el otro (Doménech, 2013a). Además, la prevalencia modifica el índice κ en presencia de pruebas con la misma Se, Sp y porcentaje de acuerdos (Grove, Andreasen, McDonald-Scott, Keller y Shapiro, 1981). El PABAK es el valor de

κ que se obtiene al sustituir cada celda de los pares diagonales discordantes por su media, eliminando la asimetría de sesgo entre los observadores y la asimetría de prevalencia entre enfermos y no enfermos:

Resultado de la prueba	Diagnóstico de referencia	
	Enfermos (E)	No enfermos (nE)
Positivo (+)	$\frac{a + d}{2}$	$\frac{b + c}{2}$
Negativo (-)	$\frac{b + c}{2}$	$\frac{a + d}{2}$

Por lo que se obtiene que:

$$PABAK = 2 * p_o - 1$$

Y su varianza es (Looney y Hagan, 2008):

$$S_{PABAK}^2 = \frac{4 * p_o * (1 - p_o)}{N}$$

Se realizaron estudios de sensibilidad; estudios de subgrupos estratificados por edad, *gold standard* utilizado, año de reclutamiento, país, tamaño muestral, tasa de respuesta, prevalencia y consideración de terapia hipolipemiente; y análisis de meta-regresión, con los mismos criterios que los descritos previamente para el análisis de la validez. Se analizaron la influencia de los estudios sobre los resultados de los estadísticos mediante la valoración de varios estadísticos específicos (residuales externamente estandarizados, DFFITS, distancias de Cook, ratio de las covarianzas, DFBETAS, estimación de τ^2 al excluir cada estudio, estadístico Q de heterogeneidad al excluir cada estudio, elementos diagonales de la matriz, y los pesos de los estudios). Se analizó el sesgo de publicación mediante gráfico de embudo utilizando inicialmente

el modelo de efectos aleatorios y posteriormente el modelo de efectos mixtos ajustado por todas las covariables moderadoras (Sun, 2011; Viechtbauer, 2010).

3. Fase 2: estudio de la mortalidad asociada a la hipercolesterolemia declarada en la cohorte de ancianos NEDICES

3.1. Ámbito del estudio

El proyecto NEDICES es un estudio de cohorte cerrada prospectiva que tuvo como objetivos: analizar la prevalencia, incidencia y factores de riesgo de varias enfermedades neurológicas crónicas frecuentes (demencia, ictus, temblor esencial, y enfermedad de Parkinson); y evaluar el estado de salud, el estilo de vida y la mortalidad de la población anciana. Es un estudio socio-médico que incluyó a sujetos de 65 años o más. Su protocolo fue aprobado por los Comités Éticos de Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre y del Hospital Universitario La Princesa, ambos en Madrid. El proyecto NEDICES fue coordinado desde el Servicio de Neurología del Hospital Universitario 12 de Octubre. En él participaron médicos de familia, geriatras y neurólogos de este centro y de los centros de salud de las áreas estudiadas: barrio de las Margaritas (Getafe, en la periferia de Madrid), barrio de Lista (distrito de Salamanca, centro de Madrid), y 38 aldeas del área rural de Arévalo (Ávila). Recibió financiación de múltiples agencias públicas y privadas. Los profesionales participantes y la financiación detallada del estudio se pueden consultar en la página web del proyecto <http://www.ciberned.es/estudio-nedices> y en la monografía publicada (Bermejo-Pareja et al., 2007).

3.2. Población

El cálculo del tamaño muestral necesario para alcanzar los objetivos del estudio se basó en la prevalencia de la enfermedad neurológica crónica más infrecuente de las estudiadas (enfermedad de Parkinson). Teniendo en cuenta una disminución anual del tamaño de la cohorte de un 15-20%, y para los IC habituales del 95%, se calculó un tamaño muestral mínimo de 1.500 sujetos reclutados en cada una de las tres áreas estudiadas. Este requisito, junto con la disponibilidad de registros médicos informatizados, la accesibilidad geográfica, y las diferencias en la composición social entre ellas, fueron los motivos de selección de las áreas del estudio.

Los participantes fueron seleccionados a través de la información disponible en los censos municipales de las áreas estudiadas. Inicialmente se seleccionaron todos los habitantes de ≥ 65 años de las áreas de Margaritas y Arévalo, y una muestra proporcional, aleatoria y estratificada por sexo e intervalos de edad de 5 años del área de Lista. Los criterios de inclusión en el estudio NEDICES fueron:

- Edad ≥ 65 años.
- Censados en una de las tres áreas seleccionadas a 31 de diciembre de 1.993.
- Con residencia real de ≥ 6 meses en el área censal durante 1.993 (para evitar problemas de seguimiento de habitantes sin residencia habitual en el área a pesar de los datos censales).

Los datos basados en el censo obtenidos con fecha 31 de diciembre de 1.993 incluyeron entonces un total de 6.395 habitantes de ≥ 65 años potencialmente elegibles. Los sujetos seleccionados recibieron por correo una invitación a participar en el estudio, remitida por el equipo investigador y apoyada por las autoridades sanitarias y municipales. En caso de no poder ser contactados, se remitieron cartas

adicionales y/o se intentó contactar telefónicamente o a través de su médico de familia.

3.3. Obtención de los datos: corte basal

Se estableció el día 1 de mayo de 1.994 como el de prevalencia puntual (corte basal). Los participantes, o un familiar próximo si el sujeto no estaba capacitado, fueron informados y firmaron el correspondiente consentimiento informado para participar en el estudio antes de su inclusión. Las entrevistas se realizaron en los centros de salud de área, o en el domicilio del paciente (o institución) si así lo preferían o era necesario por su situación funcional. Se solicitaba la presencia de un familiar cercano durante la entrevista y aportar los informes médicos y listas de los medicamentos consumidos de que se dispusiera. En caso de rechazo de la entrevista cara a cara con un entrevistador, los participantes recibieron un cuestionario por correo que rellenaron y devolvieron a los investigadores. Se ha publicado, además de los artículos científicos, una monografía con los fundamentos, objetivos, métodos y principales resultados del estudio NEDICES que detalla todos los procedimientos (Bermejo et al., 2001; Bermejo-Pareja, 2003; Bermejo-Pareja et al., 2007; Morales et al., 2004).

El cuestionario que respondían los sujetos en el corte basal constaba de más de 500 ítems que evaluaban datos demográficos, estado general de salud (subjettiva y objetiva), estilo de vida, factores de riesgo vascular, función cognitiva, medicación consumida, e instrumentos de cribado específicos para cada una de las cuatro enfermedades neurológicas estudiadas. Los sujetos que cribaron positivo o cuyos resultados fueron dudosos para al menos una de las enfermedades neurológicas crónicas fueron evaluados en persona por un neurólogo o un geriatra con experiencia en enfermedades neurológicas con el objetivo de confirmar o excluir los diagnósticos.

Además de la exploración física realizada a todos los participantes, los sujetos de las áreas de Lista y Arévalo fueron invitados a recibir una extracción de una muestra de sangre periférica para su análisis.

3.4. Obtención de los datos: mortalidad

Los datos de mortalidad de la cohorte fueron obtenidos a fecha 1 de mayo de 2.007 (13 años de seguimiento desde el corte basal) del Registro Nacional de Defunciones del Instituto Nacional de Estadística (INE). Se obtuvieron el estado vital (vivo o muerto), la fecha de la muerte, y la causa fundamental de la misma reflejada en los certificados de defunción y codificada mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 9ª edición modificación clínica (CIE-9-MC) hasta 1.999 ó 10ª edición modificación clínica en español (CIE-10-ES) desde entonces (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013). Los datos fueron transmitidos al equipo investigador doblemente cifrados al finalizar el periodo de seguimiento y fueron cruzados con los identificadores de los participantes en la cohorte. Las causas de muerte se agruparon en los siguientes grupos:

- Causas vasculares: Cardiopatía isquémica; ictus isquémico; ictus hemorrágico; y otras vasculares (por ejemplo, enfermedad arterial periférica, enfermedad tromboembólica venosa, o isquemia intestinal)
- Causas no vasculares: Otras cardíacas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmias, valvulopatías, parada cardíaca no especificada); demencia; otras neurológicas (como enfermedades neurodegenerativas diferentes a las demencias primarias, estatus epiléptico, o enfermedades neuromusculares); enfermedades respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar)

primaria,...); neoplasias (sólidas y hematológicas); digestivas; renales; infecciosas (de todos los órganos y sistemas); y por otras causas (no incluidas en los grupos previos).

3.5. Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el programa Stata 12.1 (Stata Corp, College Station, TX, EEUU). Las variables categóricas se describen mediante su frecuencia en porcentajes. Las variables cuantitativas incluidas (edad, número de comorbilidades, número de fármacos) no seguían una distribución Normal (prueba de Shapiro-Wilks, $P < 0,001$), por lo que, salvo que se especifique lo contrario, se describen mediante su mediana y rango intercuartílico (RIQ). Las pruebas de contraste entre variables categóricas se llevaron a cabo mediante la prueba de la χ^2 -cuadrado (χ^2). Los contrastes para comparar variables cuantitativas entre dos grupos se realizaron mediante la prueba no paramétrica de la W de Wilcoxon (U de Mann-Whitney). Los contrastes para comparar variables cuantitativas entre >2 grupos se realizaron mediante la prueba de la H de Kruskal-Wallis en caso de comparar categorías no ordenadas, y mediante la prueba de Jonckheere-Terpstra (tau-b de Kendall) si se deseaba comprobar la hipótesis de tendencia cuando la exposición era una variable con categorías ordenadas. Todas las pruebas fueron bilaterales, y se consideraron estadísticamente significativas probabilidades $P < 0,05$.

Para el análisis de la supervivencia, se llevaron a cabo análisis estadísticos de complejidad creciente, inicialmente univariantes y posteriormente multivariantes, utilizando inicialmente la hipercolesterolemia declarada como variable independiente. Con el objetivo de confirmar los resultados obtenidos sobre la hipercolesterolemia declarada por los sujetos, se analizaron posteriormente los datos con la misma estrategia (univariante y multivariante) utilizando los niveles de colesterol plasmático (en valor absoluto y también categorizados en cuartiles) como variable independiente.

3.5.1. Análisis de la mortalidad global

3.5.1.1. Análisis univariante

En ambos casos (utilizando la hipercolesterolemia declarada o los niveles plasmáticos de colesterol como variable independiente), en primer lugar se realizó un análisis de la mortalidad global. Se describieron las incidencias acumuladas de muerte durante el seguimiento mediante el método de Kaplan-Meier y se representaron gráficamente las funciones de supervivencia. Se obtuvieron las tasas de mortalidad cruda (no ajustada por covariables), tanto globales como estratificadas por subgrupos. La igualdad de las tasas de mortalidad se determinó mediante la prueba de Maentel-Haenszel (*Log-Rank test*) para la comparación de dos tasas, y mediante la prueba de Maentel-Haenszel de tendencia (*Log-Rank trend*) para evaluar la relación ordinal entre tasas para >2 categorías contiguas. Se calcularon los riesgos relativos para estudios de incidencia (RRi) sobre los datos de supervivencia asociados a la hipercolesterolemia declarada, que permitieron estimar la fracción prevenible de riesgo entre los expuestos (FPre) y entre la población (FPRp) para los sujetos con hipercolesterolemia (Delgado Rodríguez et al., 2012):

$$RRi = \frac{a/N_1}{b/N_0}$$

$$FPre = 1 - RRi$$

$$FPRp = \frac{FPre * N_1}{N_1 + N_0}$$

Donde a es el número de eventos (muertes) en el grupo de expuestos y b el número de eventos en el de no expuestos, y N_1 y N_0 son el número de personas-año de seguimiento de los expuestos y los no expuestos, respectivamente.

Para concluir el análisis univariante, se calcularon las razones de tasas (*hazard ratio*, HR) crudas para cada variable analizada:

$$HR = \frac{o_N/e_N}{o_S/e_S}$$

Donde o_N y o_S son eventos observados en el grupo control y de casos respectivamente, y e_N y e_S son los eventos esperados para cada grupo.

3.5.1.2. Análisis multivariante

Para el análisis multivariante se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox con la hipercolesterolemia (declarada o determinada) como variable independiente y ajustada por variables potencialmente confusoras. Las covariables fueron seleccionadas en base a la evidencia previa de una posible asociación epidemiológica con la hipercolesterolemia o porque eran factores potencialmente relacionados con el riesgo de muerte por datos de la literatura o de la propia cohorte. Se incluyeron como variables de control:

- Sexo, dicotómica: mujer; hombre.
- Edad, categorizada en tres categorías: 65-74 años; 75-84 años; y ≥ 85 años.
- Versión de 11 ítems validada en español del cuestionario de actividades funcionales (*Functional Activities Questionnaire*, FAQ) de Pfeffer, que mide discapacidad, categorizada en dos grupos: <6 puntos (sin discapacidad); y ≥ 6 puntos (con discapacidad) (Olazarán, Mouronte y Bermejo, 2005; Pfeffer et al., 1981; Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance y Filos, 1982).
- Índice de masa corporal (IMC), calculado mediante la fórmula:

$$IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla (m)}^2}$$

categorizado en: infrapeso (IMC <18,5 kg/m²); normopeso (IMC de 18,5 – 24,9 kg/m²); sobrepeso (IMC 25 – 29,9 kg/m²); y obesidad (IMC ≥30 kg/m²).

- Salud subjetiva, medida mediante la pregunta del cuestionario de la Encuesta Nacional de Salud “En los últimos doce meses, ¿diría que su estado de salud ha sido muy bueno, bueno, regular, malo, muy malo?” (Ministerio de Sanidad, s. f.).
- Salud objetiva: Valorada mediante el número de fármacos consumidos y el número de comorbilidades. El número de fármacos consumidos recogido en el cuestionario se categorizó en: Ninguno; de uno a tres; y cuatro o más. El número de comorbilidades se calculó mediante la suma de otros trastornos crónicos que los sujetos refirieron padecer en el cuestionario, de entre una lista de nueve, que incluía: anemia, artrosis, cataratas, osteoporosis, problemas de visión, hipoacusia, ansiedad o depresión, enfermedad arterial periférica, e insuficiencia venosa crónica. Otras enfermedades o factores de riesgo incluidos en el cuestionario fueron excluidas de este índice de comorbilidad para ser incluidas como covariables independientes por su relevancia o potencial asociación independiente con la mortalidad de la cohorte.
- Otros factores de riesgo vascular: Hipertensión arterial y diabetes mellitus (binarias).
- Consumo de fármacos hipolipemientes (binaria), como potencial marcador de mayor intensidad de la hipercolesterolemia, o de posible modificación del efecto por el hecho de recibir tratamiento.
- Consumo de alcohol y consumo de tabaco, categorizadas como: nunca consumidores; ex-consumidores; consumidores actualmente.

- Otras enfermedades que potencialmente influían en la mortalidad: Bronquitis crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o bronquitis asmática), fractura de cadera, cardiopatía isquémica, neoplasias, demencia, y enfermedad de Parkinson, todas binarias; y enfermedad cerebrovascular, con tres categorías: ausencia, accidente isquémico transitorio (AIT), e ictus.

Se representaron gráficamente las curvas de supervivencia obtenidas al aplicar el modelo de Cox completamente ajustado, estratificado por la variable independiente. Sobre el modelo completo ajustado por factores de confusión se efectuaron, además, varias comprobaciones:

- Se evaluó el supuesto de proporcionalidad, imprescindible para utilizar el modelo de Cox, mediante la representación gráfica de: a) el logaritmo de la función acumulada de riesgo frente al tiempo de seguimiento; y b) de las probabilidades de supervivencia observadas y predichas por el modelo.
- Junto con el modelo ajustado por todas las covariables se estimó un modelo que incluyera, además, todas las interacciones entre la variable hipercolesterolemia y el resto de covariables. El efecto conjunto de todas las interacciones en bloque se exploró mediante una prueba global de significación (*chunk test*) basada en el cociente de verosimilitud (*likelihood ratio*) (Doménech y Navarro, 2014). En caso de que esta prueba no fuera significativa, las interacciones evaluadas serían excluidas del modelo. En caso de que la prueba global fuera significativa, se analizarían una a una las interacciones mediante una prueba de cociente de verosimilitud (*likelihood ratio*) entre el modelo con y sin cada interacción.
- Se analizaron gráficamente las observaciones influyentes.
- Se realizaron análisis de subgrupos por edad y sexo.

- Se realizaron análisis de sensibilidad, excluyendo del modelo de Cox ajustado por covariables aquellos sujetos que, según los datos disponibles en la literatura, podrían tener una influencia mayor sobre el riesgo de muerte de la cohorte asociado a la hipercolesterolemia: sujetos en tratamiento con fármacos hipolipemiantes; sujetos con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular prevalente; sujetos con demencia prevalente; sujetos que fallecieron precozmente (en el primer año de seguimiento, o en los primeros cinco años de seguimiento); y sujetos que padecían en el corte basal cualquier enfermedad que potencialmente pudiera aumentar su riesgo de muerte, seleccionando así a los llamados “ancianos sanos”.
- Se calculó el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para evitar una muerte, basado en las predicciones realizadas con el modelo de Cox ajustado por covariables en el tiempo medio de supervivencia de la cohorte (Barratt et al., 2004; Doménech y Navarro, 2014):

$$NNT = \frac{1}{(S_N)^{HR} - S_N}$$

Donde S_N es el tiempo de supervivencia del grupo control, en este caso los sujetos sin hipercolesterolemia.

3.5.2. Análisis de la mortalidad por causas específicas

Tanto para la hipercolesterolemia declarada como para los niveles plasmáticos de colesterol, se realizaron un segundo grupo de análisis para determinar su relación con la mortalidad por causas concretas. Para el análisis de la supervivencia asociada a causas específicas de mortalidad se utilizaron análisis específicos para riesgos competitivos.

3.5.2.1. Análisis univariante

Se calcularon las tasas de mortalidad específicas para cada causa de muerte o grupo de causas (vascular o no vascular), tanto globales como estratificadas por covariables. Se calcularon las incidencias acumuladas de mortalidad mediante el modelo de decrementos múltiples. La comparación de riesgos entre grupos de la variable independiente no está implementada para el modelo de decrementos múltiples en el programa utilizado, por lo que se usó como aproximación la comparación visual de los riesgos acumulados y sus intervalos de confianza representando gráficamente sus curvas de mortalidad (Doménech y Navarro, 2014).

3.5.2.2. Análisis multivariante

Se utilizó el modelo de regresión para riesgos competitivos de Fine-Gray para obtener los *subhazard ratios* (SHR) de la variable independiente y las covariables incluidas en el modelo completo, para cada grupo de causas y para cada causa específica de muerte (Doménech y Navarro, 2014). Los análisis para las causas específicas individuales pudieron ser completos utilizando como variable independiente la hipercolesterolemia declarada. No fue posible aplicar la regresión de riesgos competitivos de Fine-Gray sobre los cuartiles de los niveles plasmáticos de colesterol para todas las causas individuales de muerte debido a que los modelos obtenidos eran inestables, por lo que en este caso solo se estimaron de forma conjunta para las causas vasculares y no vasculares de mortalidad, y para las causas de muerte más frecuentes.

3.6. Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed con los términos “(cholesterol OR hypercholesterolemia) AND (mortality OR death)” restringida a sujetos de ≥ 65 años. Se revisaron los resúmenes de los artículos, y posteriormente las referencias de los artículos inicialmente seleccionados. Se incluyeron en la revisión aquellos estudios de cohortes poblacionales que aportaban resultados acerca de la mortalidad global y por causas específicas en ancianos. Se excluyeron aquellas publicaciones que presentaban resultados redundantes sobre las mismas cohortes.

V. RESULTADOS

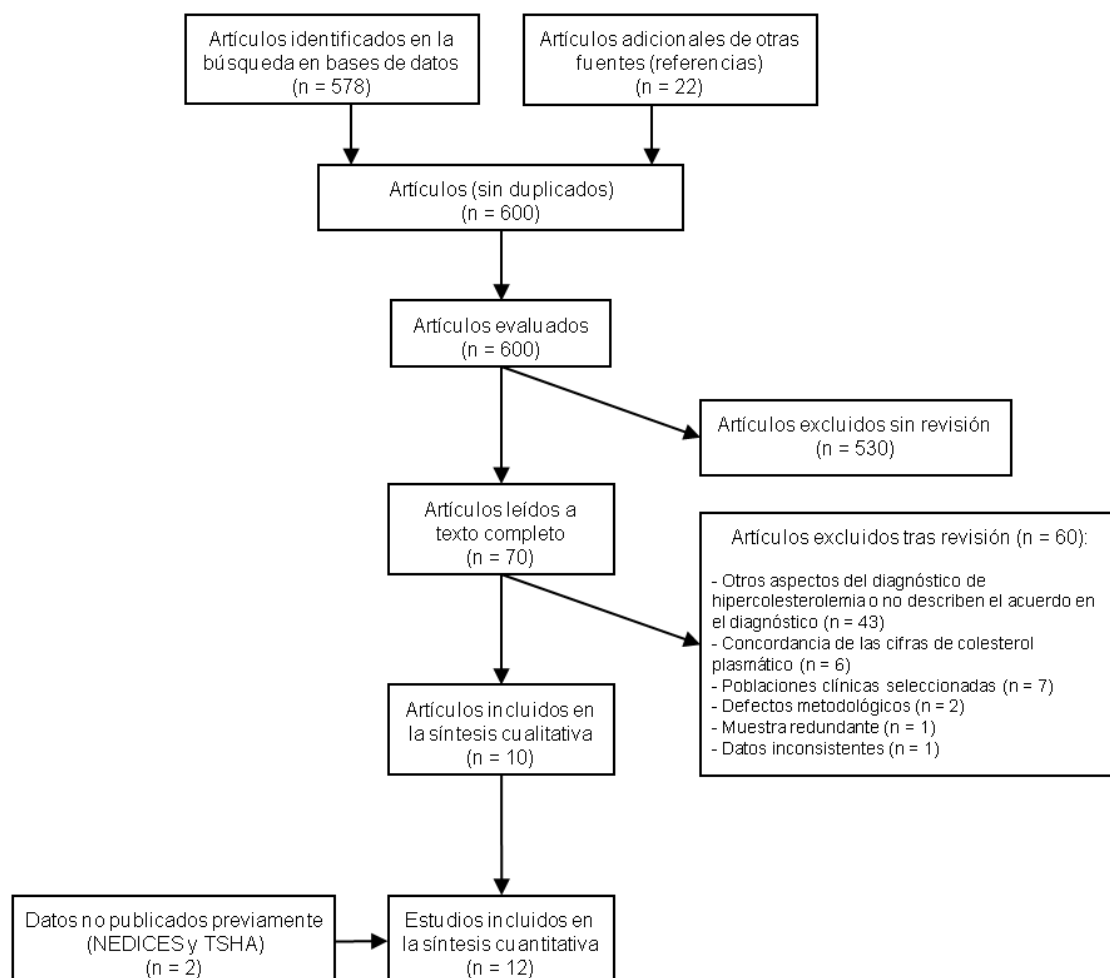
1. Fase 1: revisión sistemática y meta-análisis de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada

1.1. Revisión sistemática

Se identificaron un total de 578 artículos originales mediante la búsqueda en las bases de datos electrónicas (483 en PubMed y otros 95 adicionales no duplicados en EMBASE). Otros 22 artículos procedentes de las referencias de los artículos revisados a texto completo fueron detectados como potencialmente relevantes e incluidos en la revisión (Figura 1). Tras leer el título y el resumen de todos ellos, 530 fueron excluidos y 70 fueron seleccionados para su lectura a texto completo. De ellos, 43 trataban otros conceptos relativos al diagnóstico de la hipercolesterolemia o no reflejaban el acuerdo entre la hipercolesterolemia declarada y una prueba de referencia, por lo que fueron excluidos. Un total de 27 artículos describían el acuerdo entre la hipercolesterolemia declarada y una prueba de referencia. Las causas de exclusión entre estos artículos fueron: en seis artículos se exploraba la concordancia de los valores numéricos de colesterol plasmático (Croyle et al., 2006; Fernández-Montero et al., 2011; Huang, Buring, Ridker y Glynn, 2007; McAdams, Van Dam y Hu, 2007; Perryman y Beerman, 1997; Scranton et al., 2005); en siete artículos se incluyeron poblaciones clínicas o seleccionadas (estudios no poblacionales) (Ahluwalia et al., 2009; Bengtsson et al., 2011; Costenbader, Wright, Liang y Karlson, 2004; El Fakiri et al., 2007; Fourrier-Réglat et al., 2010; Murdoch y Wilt, 1997; Weiss, Osorio, Ryan, Marcus y Fishbein, 2010); un artículo publicaba información redundante (Bowlín, Morrill, Nafziger, Lewis y Pearson, 1996); y en otros dos había sesgos metodológicos (Colditz et al., 1986; Dickerson et al., 2014). En un artículo, los resultados de Se, Sp, VPP y VPN reflejados eran incongruentes con los datos de la tabla de contingencia publicada (Johansson, Hellénus, Elofsson y Krakau, 1999). Se intentó contactar con el autor por vía postal para intentar aclarar las incongruencias pero no fue posible, por lo que el artículo fue excluido. Los 10 artículos restantes junto con los dos estudios epidemiológicos con resultados no publicados que se había decidido incluir de forma

preestablecida fueron incluidos en la revisión sistemática, por lo que finalmente fueron 12 los estudios poblacionales que cumplieron los criterios de inclusión y pudieron ser sometidos a análisis cuantitativo (Bowlin et al., 1993; Huerta, José Tormo, Egea-Caparrós, Ortolá-Devesa y Navarro, 2009; Klungel, de Boer, Paes, Seidell y Bakker, 1999; Martin, Leff, Calonge, Garrett y Nelson, 2000; Natarajan et al., 2002; Newell, Girgis, Sanson-Fisher e Ireland, 2000; Robinson, Young, Roos y Gelskey, 1997; St Sauver et al., 2005; Taylor et al., 2010; Tisnado et al., 2006).

Figura 1: Diagrama de flujo de la revisión sistemática, en formato PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).



El tamaño muestral de los estudios fue muy variable, oscilando entre los 79 y más de 25.000 sujetos (Tabla 1). En total se incluyeron datos de 46.537 sujetos provenientes de estudios con base poblacional. Solo 6 de los 12 estudios incluidos en la revisión sistemática tenían una tasa de respuesta mayor del 70%. Todos los estudios previamente publicados incluyeron sujetos adultos de diferentes edades. Los dos estudios no publicados (NEDICES y TSHA) incluyeron solo sujetos de ≥ 65 años. El método más frecuente de obtención de la información acerca de la hipercolesterolemia declarada fue a través de entrevistas personales. El diagnóstico de referencia de hipercolesterolemia se realizó mediante análisis de sangre en 6 estudios, con umbral en los 200 mg/dl (5,17 mmol/l). Los restantes 6 estudios tuvieron en cuenta exclusivamente la revisión de historias clínicas para el diagnóstico de referencia. La mitad de los estudios no tenían en cuenta el tratamiento con fármacos hipolipemiantes como un criterio diagnóstico de hipercolesterolemia.

La Se, Sp y el estadístico κ se especificaban o pudieron ser calculados mediante el teorema de Bayes en todos los estudios (Tabla 2). En el conjunto de los estudios, la prevalencia global de hipercolesterolemia diagnosticada mediante la prueba de referencia en cada caso fue del 37,4%. Todos los estadísticos de validez y fiabilidad fueron muy variables entre los estudios incluidos. La Sp fue el valor más consistente, siendo mayor del 85% en 9 de los 12 estudios. El estadístico κ variaba entre 0,24 (acuerdo pobre) y 0,59 (acuerdo moderado) (Figura 2). El PABAK adquiría valores alejados al de κ (y mayores que este) en los estudios con prevalencias de hipercolesterolemia más bajas, en torno al 5% (Figura 2).

Tabla 1: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada.

Estudio	Año de publicación	País	Periodo de estudio	Tasa de respuesta (%)	Edad de los participantes (años)	Tamaño muestral final	Valoración de hipercolesterolemia declarada	Prueba de referencia	Definición de hipercolesterolemia (mg/dl)
Bowlin et al	1993	EEUU	1989-90	61,8	20-69	336	Entrevista telefónica	Análisis	200
Huerta et al	2009	España	2001-3	61,3	≥20	1554	Entrevista personal	Análisis	200 ó terapia
Klungel et al	1999	Holanda	1987-91	84,5	20-59	751	Autocuestionario	HC	250 sin terapia
Martin et al	2000	EEUU	1993	84,0	≥21	551	Entrevista telefónica	HC	200
Natarajan et al	2002	EEUU	1988-94	59,4	≥21	8236	Entrevista personal	Análisis	200 ó terapia
NEDICES	-	España	1994-5	74,6	≥65	2612	Entrevista personal	Análisis	200 ó terapia
Newell et al	2000	Australia	1994	73,3	18-88	79	Entrevista personal	HC	213
Robinson et al	1997	Canadá	1989-90	77,0	18-74	2651	Entrevista personal	HC	HC
St Sauver et al	2005	EEUU	1996-9	96,6	≥20	25265	Autocuestionario	HC	HC
Taylor et al	2010	Australia	2002-3	47,1	≥18	1525	Entrevista telefónica	Análisis	213
Tisnado et al	2006	EEUU	1998	63,0	18-70	1270	Autocuestionario	HC	HC
TSHA	-	España	2007-9	68,6	≥65	1707	Entrevista personal	Análisis	200 ó terapia

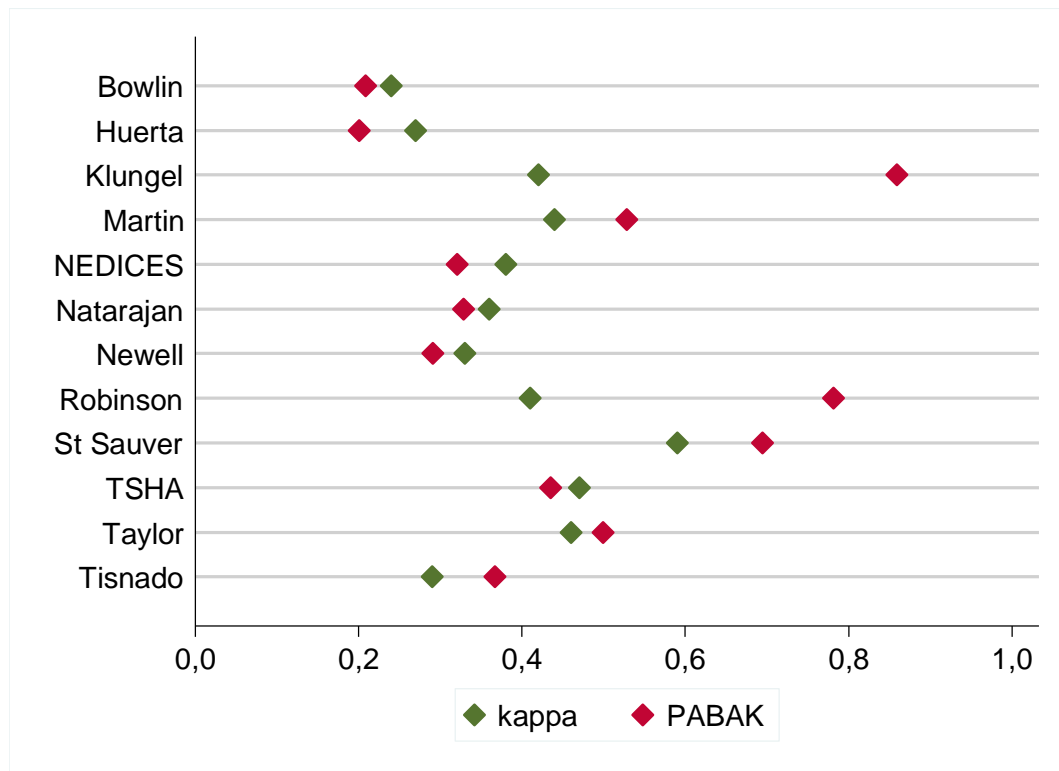
HC: Historia clínica.

Tabla 2: Resultados de validez y fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada de los estudios incluidos en el meta-análisis.

Estudio	VP	FP	FN	VN	N	Prevalencia	Se (%)	Sp (%)	κ	PABAK
Bowlin et al	84	27	106	119	336	56,5%	44,2	81,5	0,24	0,21
Huerta et al	316	20	601	617	1.554	59,0%	34,5	96,9	0,27	0,20
Klungel et al	22	33	20	676	751	5,6%	52,4	95,3	0,42	0,86
Martin et al	101	60	70	320	551	31,0%	59,1	84,2	0,44	0,53
Natarajan et al	2.509	385	2.381	2.961	8.236	59,4%	51,3	88,5	0,36	0,33
NEDICES	711	4	883	1.014	2.612	61,0%	44,6	99,6	0,38	0,32
Newell et al	20	3	25	31	79	57,0%	44,4	91,2	0,33	0,29
Robinson et al	122	258	32	2.239	2.651	5,8%	79,2	89,7	0,41	0,78
St Sauver et al	4.382	1.370	2.486	17.027	25.265	27,2%	63,8	92,6	0,59	0,69
Taylor et al	317	46	336	826	1.525	42,8%	48,5	94,7	0,46	0,50
Tisnado et al	656	258	144	212	1.270	63,0%	82,0	45,1	0,29	0,37
TSHA	619	26	456	606	1.707	63,0%	57,6	95,9	0,47	0,44

N: Tamaño muestral.

Figura 2: Valores de κ y PABAK para los estudios incluidos en el meta-análisis de la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada.



1.2. Valoración de la calidad de los estudios incluidos

La evaluación independiente realizada por dos observadores ciegos de las preguntas específicas que incluye la escala QUADAS-2 para cada dominio aparece reflejada en el Anexo II. El acuerdo interobservador tras la primera evaluación ciega fue de $\kappa = 0,78$ (IC 95% 0,68-0,87). La Tabla 3 muestra la valoración final alcanzada en función de las respuestas obtenidas para cada uno de los dominios, y la Figura 3 representa gráficamente su frecuencia. En total, 5 de los 12 estudios incluidos tenían riesgo de presentar algún sesgo en la selección de los participantes; un estudio tenía un riesgo desconocido de sesgo con respecto a la prueba diagnóstica evaluada (hipercolesterolemia declarada); 7 estudios tenían riesgo de sesgos con respecto a la prueba diagnóstica de referencia y en otro éste era desconocido; y en todos los estudios se encontró algún riesgo de sesgo con respecto a los procesos de inclusión y valoración.

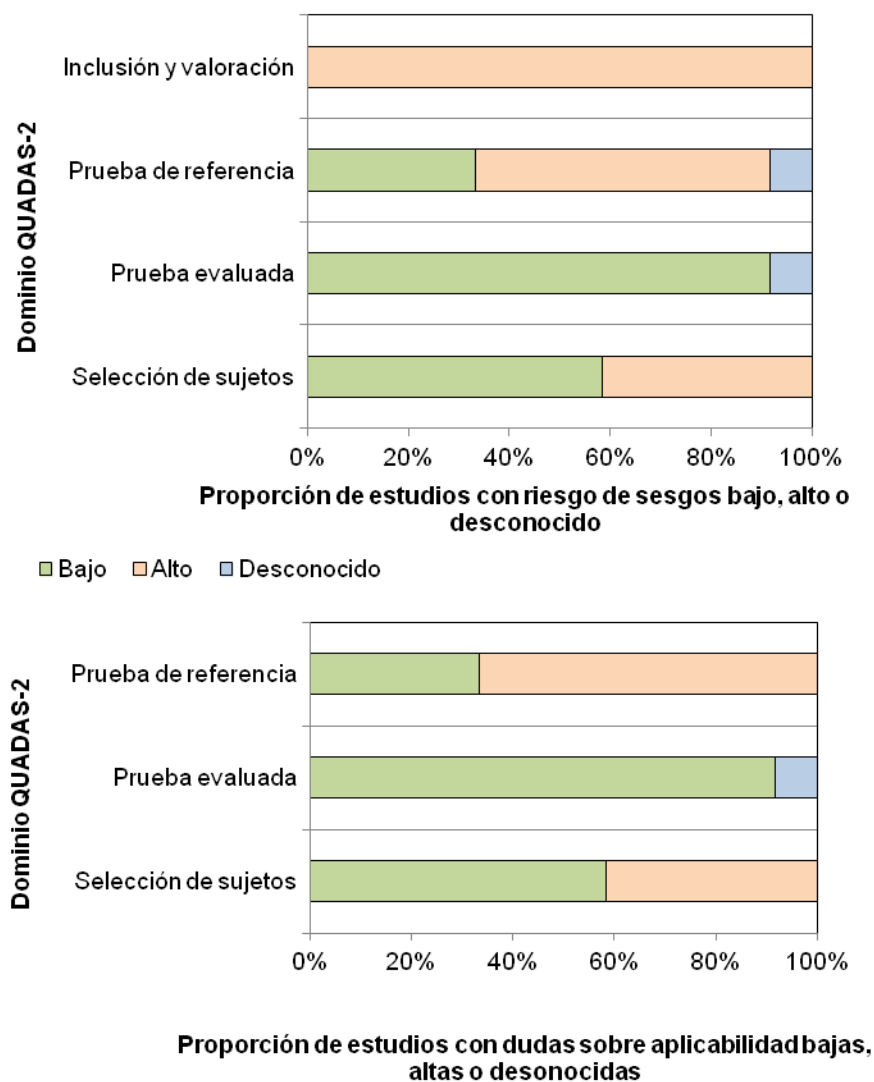
Tabla 3: Valoración de la calidad de los estudios incluidos mediante la escala QUADAS-2.

Estudio	Riesgo de sesgos				Dudas sobre aplicabilidad		
	Selección de sujetos	Prueba evaluada	Prueba de referencia	Inclusión y valoración	Selección de sujetos	Prueba evaluada	Prueba de referencia
Bowlin et al	B	B	B	A	B	B	B
Huerta et al	B	B	B	A	B	B	B
Klungel et al	A	B	A	A	A	B	A
Martin et al	B	B	A	A	B	B	A
Natarajan et al	A	B	B	A	A	B	B
NEDICES	B	B	B	A	B	B	B
Newell et al	B	B	A	A	B	B	A
Robinson et al	B	B	A	A	B	B	A
St Sauver et al	A	B	A	A	A	B	A
Taylor et al	B	B	A	A	B	B	A
Tisnado et al	A	D	D	A	A	D	A
TSHA	A	B	A	A	A	B	A

A: Alto. B: Bajo. D: Desconocido.

En cuanto a las dudas existentes sobre la aplicabilidad de los estudios para el objetivo de los mismos, 5 estudios suscitaban dudas en la adecuada selección de los sujetos; en uno la existencia de dudas en la aplicabilidad era desconocida para la prueba evaluada; y 8 presentaban dudas sobre la prueba de referencia. Ninguno de los estudios incluidos tenía bajo riesgo de sesgos o dudas sobre la aplicabilidad en todos los dominios evaluados. Todos los estudios presentaban al menos alguna duda o deficiencia con respecto a la metodología empleada. La calidad global de los estudios incluidos fue moderada.

Figura 3: Representación gráfica de la frecuencia de cada valoración en los dominios de la escala QUADAS-2 para los estudios incluidos en el meta-análisis.



1.3. Meta-análisis de la validez de la hipercolesterolemia declarada

La Tabla 4 muestra los resultados del análisis de la variabilidad entre los estudios. La variabilidad fue alta en todos los estadísticos I^2 calculados (>97%), por lo que se utilizó el modelo de efectos aleatorios de Dersimonian Laird para el análisis.

Tabla 4: Análisis de la heterogeneidad entre los estudios incluidos en el meta-análisis de la validez de la hipercolesterolemia declarada.

	χ^2	P	I^2 (%)
Se	777,4	<0,001	98,6
Sp	997,2	<0,001	98,9
LR+	1323,7	<0,001	99,2
LR-	618,7	<0,001	98,2
ORD	412,3	<0,001	97,3

El coeficiente de correlación de Spearman entre Se y Sp fue 0,385 ($P = 0,22$), por lo que se descartó la existencia de efecto umbral significativo que impidiera agrupar los resultados para su análisis conjunto. El modelo de Moses confirmó que la ORD era constante entre los estudios ($b = -0,352$; $P = 0,06$), por lo que se calcularon curvas ROC simétricas.

Los resultados del meta-análisis de la validez de la hipercolesterolemia declarada fueron:

- Se = 56,7% (IC 95% 55,9 - 57,4).
- Sp = 91,5% (IC 95% 91,1 - 91,8).
- LR+ = 7,20 (IC 95% 4,34 - 11,94).
- LR- = 0,49 (0,43 - 0,57).
- ORD = 14,89 (IC 95% 9,41 - 23,56).

Los gráficos de bosque (*forest plot*) de cada parámetro están recogidos en el Anexo III. La Se combinada fue baja, mientras que la Sp fue alta. Los valores de los LR confirman que una respuesta positiva declarando hipercolesterolemia produce un cambio moderado en la probabilidad pre-test ($LR+ = 7,20$), mientras que una respuesta negativa produce un cambio de pequeña magnitud en la probabilidad de sufrirla en realidad ($LR- = 0.49$) (Grimes y Schulz, 2005; Hayden y Brown, 1999). La Figura 4 ilustra estos resultados mediante un normograma de Fagan, que representa el cambio existente entre la probabilidad pre-prueba (prevalencia en la población estudiada) y la probabilidad post-prueba en función de los resultados de $LR+$ y $LR-$ (Fagan, 1975). En este caso, una respuesta negativa solamente disminuye la probabilidad post-test a la mitad, mientras que una respuesta afirmativa eleva la probabilidad post-test a cerca del 80% de realmente padecer hipercolesterolemia. La curva de resumen HSROC (Figura 5) de los 12 estudios tiene un área bajo la curva de 0,864.

Figura 4: Normograma de Fagan para la hipercolesterolemia declarada por el sujeto: relación entre las probabilidades pre- y post-prueba con los cocientes de probabilidad positivo (azul) y negativo (rojo).

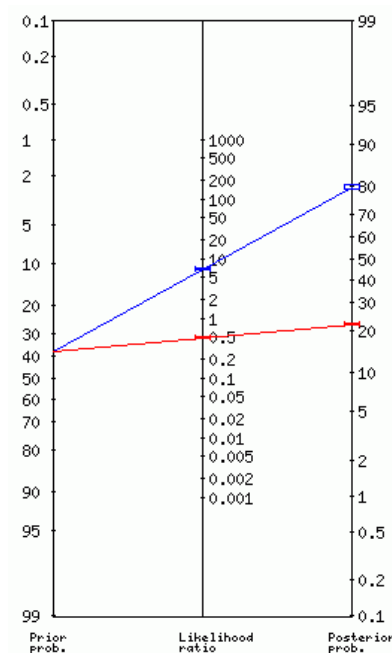
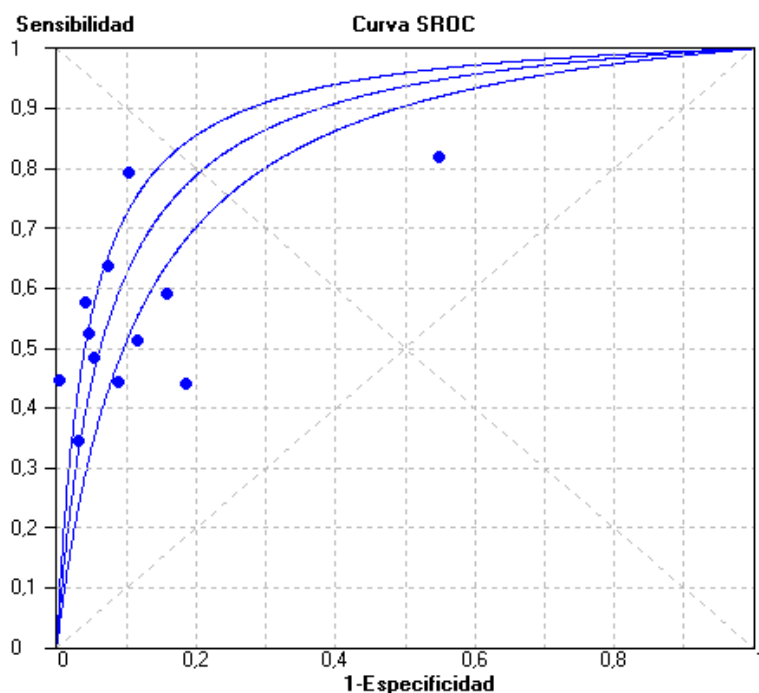


Figura 5: Curva HSROC para la hipercolesterolemia declarada y sus IC 95%.



1.3.1. Análisis de sensibilidad

Se analizaron de nuevo los datos tras la exclusión secuencial de los estudios individuales para valorar su influencia sobre el resultado global del meta-análisis. No se observaron grandes diferencias en Se o Sp, que mostraron valores estables salvo por la influencia del estudio de St Sauver et al. (Tabla 5). Al eliminarlo sí apareció un cambio relevante, con disminución en los valores de Se y Sp. Sin embargo, apenas modificó LR+ y LR-, por lo que no disminuyó la ORD de forma sensible. El valor del LR+ sí fue sensible a la exclusión del estudio NEDICES, mientras que el LR- prácticamente no se modificó con la exclusión de ninguno de los estudios. De forma global, la ORD fue relativamente poco variable. Los mayores cambios en la ORD, que es el parámetro que refleja la capacidad discriminativa global de la prueba (al incluir información acerca de los LR+ y LR-), se dieron al excluir los estudios de Bowlin et al.,

Tisnado et al. (en ambos casos, hubo incremento del ORD), y el estudio NEDICES (con descenso de la ORD al ser excluido).

Tabla 5: Análisis de sensibilidad de la validez de la hipercolesterolemia declarada en estudios poblacionales.

	Se	Sp	LR+	LR-	ORD	Δ ORD
Global	0,567	0,915	7,20	0,49	14,89	-
Bowlin et al	0,568	0,915	7,99	0,48	17,00	2,11
Huerta et al	0,579	0,913	6,93	0,48	14,79	-0,10
Klungel et al	0,567	0,914	6,92	0,49	14,39	-0,50
Martin et al	0,566	0,916	7,68	0,50	15,88	0,99
Natarajan et al	0,588	0,918	7,65	0,49	15,96	1,07
NEDICES	0,579	0,912	5,90	0,49	12,39	-2,50
Newell et al	0,567	0,915	7,37	0,49	15,39	0,50
Robinson et al	0,565	0,916	7,20	0,52	13,80	-1,09
St Sauver et al	0,520	0,896	7,13	0,52	14,38	-0,51
Taylor et al	0,570	0,914	7,04	0,49	14,75	-0,14
Tisnado et al	0,554	0,922	7,86	0,50	17,00	2,11
TSHA	0,566	0,914	6,77	0,50	13,86	-1,03

Δ ORD: Incremento en la ORD.

1.3.2. Análisis de subgrupos

Las diferencias de Se dentro de los subgrupos siempre fueron menores del 20%, y las diferencias de Sp fueron menores del 10% en todos los casos (Tabla 6). Sí existieron diferencias mayores en LR+, LR- y ORD. Las mayores diferencias entre subgrupos (con mejoría en el rendimiento diagnóstico) se produjeron en los estudios de pacientes ancianos, realizados fuera de los EE.UU., que tenían mayores tamaños muestrales y tasas de respuesta, y que tuvieron en consideración el uso de hipolipemiantes en el diagnóstico de referencia.

Tabla 6: Meta-análisis de los estadísticos de validez de la hipercolesterolemia declarada por subgrupos.

	Se (%)	Sp (%)	LR+	LR-	ORD
Global	56,7	91,5	7,20	0,49	14,89
Por edad					
Adultos (todas las edades)	57,9	91,1	5,41	0,49	11,24
≥65 años	49,8	98,2	38,33	0,50	76,95
Por prueba de referencia					
Colesterol plasmático	48,9	92,4	9,84	0,57	17,63
Historia clínica	65,6	91,2	5,23	0,42	12,69
Por año de reclutamiento					
Antes de 1.994	50,4	90,5	6,73	0,53	15,27
Después de 1.994	61,0	91,8	7,06	0,48	14,74
Por país					
EEUU	59,8	90,8	3,49	0,49	7,19
Otro	47,5	93,9	12,60	0,50	26,89
Por tamaño muestral*					
< P ₅₀	63,1	83,6	4,32	0,53	8,11
> P ₅₀	55,9	92,2	10,29	0,46	25,94
Por tasa de respuesta†					
< P ₅₀	52,8	87,5	5,27	0,54	9,83
> P ₅₀	60,4	92,5	8,90	0,45	23,73
Por prevalencia§					
< P ₅₀	62,2	92,2	6,33	0,46	14,09
> P ₅₀	51,8	88,7	8,67	0,53	16,25
Por consideración de terapia					
No	64,0	91,1	4,55	0,46	10,19
Sí	49,0	92,6	14,15	0,55	26,59

P₅₀: Percentil 50 (mediana). * P₅₀ = 1.539,5. † P₅₀ = 70,95%. § P₅₀ = 56,75%.

1.3.3. Meta-regresión

La inclusión de todas las variables de control (potencialmente “moderadoras” del efecto) en un modelo de regresión no demostró influencia significativa de ninguna de ellas sobre la validez, con valores de $P > 0,05$ en todos los casos (Tabla 7). Sin embargo, la amplitud de los intervalos de confianza para la mayoría de las variables sugiere que el escaso número de estudios incluidos tiene poca potencia para detectar influencias significativas.

Tabla 7: Resultados del modelo de meta-regresión sobre la validez incluyendo todas las variables potencialmente moderadoras del efecto.

Covariables	RORD	IC 95%	P
Prueba de referencia	9,82	0,14 - 698,26	0,15
País	0,53	0,05 - 5,56	0,81
Edad	8,21	0,50 - 135,61	0,08
Consideración de terapia	0,74	0,18 - 3,02	0,46
Reclutamiento >1994*	1,25	0,49 - 3,19	0,42
Tasa de respuesta	0,93	0,81 - 1,07	0,15
Prevalencia de hipercolesterolemia	0,97	0,92 - 1,03	0,17
Tamaño muestral >P50*	2,78	0,79 - 9,80	0,07

RORD: ORD relativo.

1.4. Análisis agrupado de la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada

La heterogeneidad de los estudios fue elevada, con un valor del estadístico $Q = 678,28$ ($P < 0,001$) y un valor de $I^2 = 96,6\%$, por lo que de nuevo se aplicó el modelo de efectos aleatorios. El acuerdo entre la hipercolesterolemia declarada y la diagnosticada mediante una prueba de referencia, valorado mediante el meta-análisis del estadístico κ de los 12 estudios incluidos, fue de 0,393 (IC 95% 0,334 – 0,453), en el rango de la concordancia de baja a moderada (Figura 5). El PABAK meta-analítico fue de 0,464 (IC 95% 0,339 – 0,588) (Figura 6).

Figura 6: *Forest plot* del meta-análisis de los valores del estadístico κ de la hipercolesterolemia declarada.

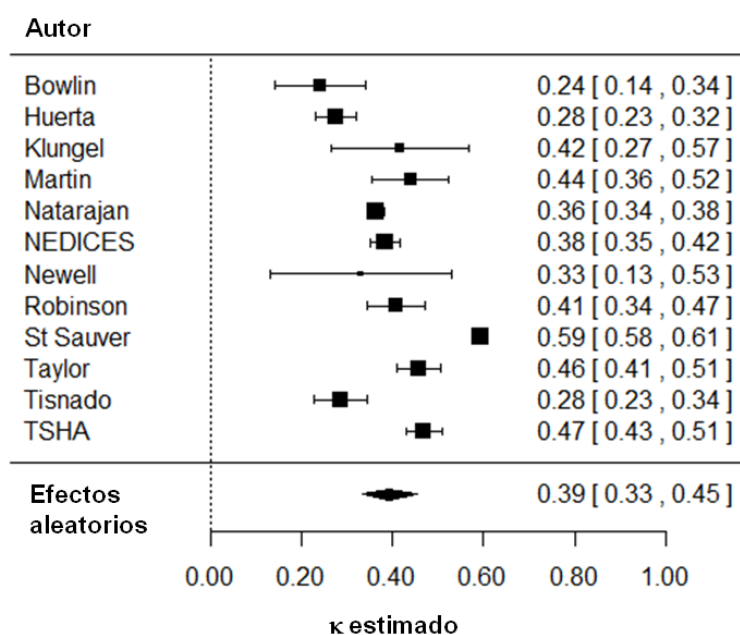
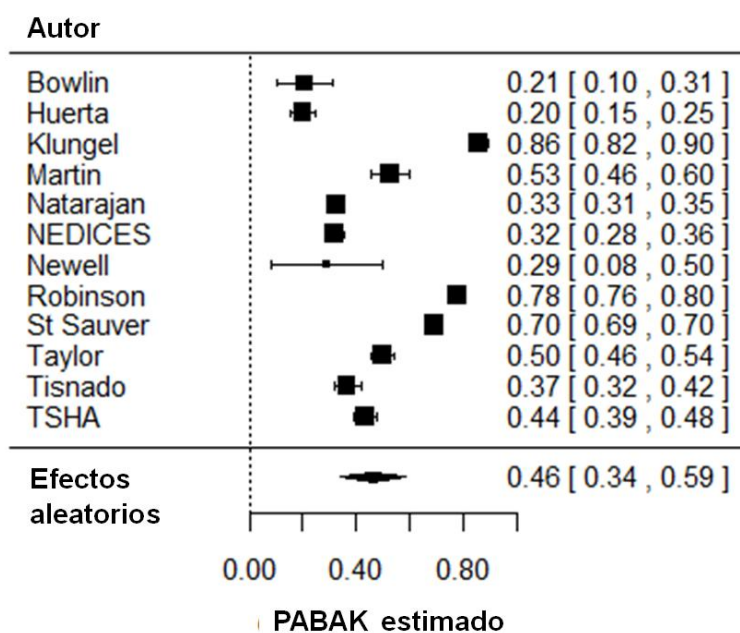


Figura 7: *Forest plot* del meta-análisis de los valores del estadístico PABAK de la hipercolesterolemia declarada.



1.4.1. Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad se observó una mayor influencia de los estudios de Huerta et al., Newell et al. y TSHA sobre el κ (los dos primeros con cambio positivo al ser excluidos, y el último con disminución del valor de κ), y de los estudios de Newell et al., Taylor et al. y Martin et al. sobre el PABAK (Tabla 8), aunque en todos los casos el cambio sobre el estadístico global fue de poca magnitud.

Tabla 8: Análisis de sensibilidad de la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada en estudios poblacionales.

	κ	IC 95%	$\Delta \kappa$	PABAK	IC 95%	Δ PABAK
Global	0,393	0,334 - 0,453	-	0,464	0,339- 0,588	-
Bowlin et al	0,396	0,334 - 0,458	0,003	0,476	0,344 - 0,608	0,012
Huerta et al	0,406	0,347 - 0,465	0,013	0,486	0,359 - 0,614	0,022
Klungel et al	0,389	0,325 - 0,453	-0,004	0,457	0,321 - 0,594	-0,007
Martin et al	0,392	0,329 - 0,455	-0,001	0,428	0,315 - 0,540	-0,036
Natarajan et al	0,404	0,343 - 0,465	0,011	0,472	0,337 - 0,608	0,008
NEDICES	0,387	0,323 - 0,451	-0,006	0,460	0,323 - 0,597	-0,004
Newell et al	0,406	0,346 - 0,466	0,013	0,488	0,362 - 0,615	0,024
Robinson et al	0,386	0,322 - 0,449	-0,007	0,466	0,329 - 0,603	0,002
St Sauver et al	0,394	0,329 - 0,459	0,001	0,477	0,343 - 0,610	0,013
Taylor et al	0,392	0,327 - 0,457	-0,001	0,434	0,312 - 0,556	-0,030
Tisnado et al	0,396	0,331 - 0,461	0,003	0,476	0,342 - 0,610	0,012
TSHA	0,373	0,325 - 0,421	-0,020	0,442	0,313 - 0,571	-0,022

$\Delta \kappa$: Incremento del estadístico κ con respecto al valor del modelo global.

Δ PABAK: Incremento del estadístico PABAK con respecto al valor del modelo global.

1.4.2. Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos demostró diferencias relevantes en los valores de κ y PABAK en varias de las comparaciones realizadas (Tabla 9), aunque solo en los análisis comparativos de PABAK algunas comparaciones alcanzaban la significación estadística.

Por edades, los estudios que incluyeron sujetos de todas las edades mostraron menor κ que los dos estudios que incluyeron exclusivamente sujetos de ≥ 65 años,

aunque la relación se invertía al comparar los datos de PABAK. En el análisis por la prueba de referencia utilizada, los estudios que utilizaron los niveles de colesterol plasmático tuvieron menor concordancia que los que utilizaron la historia clínica como prueba de referencia, y esto se confirmó en la comparación de los PABAK de ambos grupos, que mostraban una diferencia significativa.

La fecha de inicio del reclutamiento, el lugar de realización del estudio y el tamaño muestral no tuvieron efectos significativos sobre κ y PABAK. Los estudios que comenzaron en el año 1.994 (mediana de las fechas de inclusión de sujetos) o antes tuvieron concordancia similar a los que comenzaron posteriormente el reclutamiento, y los estudios estadounidenses tuvieron κ y PABAK similares al subgrupo de estudios llevados a cabo fuera de los EE.UU. Por tamaño muestral, los estudios con muestras por debajo de la mediana de los estudios incluidos (mediana de $N = 1.539,5$) tuvieron κ y PABAK solo ligeramente menores que el grupo de estudios con muestras por encima de la mediana.

El grupo de estudios con tasas de respuesta de los participantes por encima de la mediana (mediana de respuesta = 70,95%) mostró una tendencia no significativa a tener mayores valores de κ que el grupo de estudios con tasas de respuesta por debajo de la mediana, mientras que las diferencias en los valores de PABAK sí fue significativa. Los estudios con prevalencia estimada de hipercolesterolemia por debajo de la mediana (mediana de prevalencia = 56,75%) tuvieron mayor concordancia de la hipercolesterolemia declarada con la prueba de referencia que el grupo de estudios con mayor prevalencia.

Finalmente, el conjunto de estudios que tuvo en consideración la terapia hipolipemiente en el diagnóstico de referencia mostró valores de κ y PABAK ligeramente menores que aquellos estudios que no lo habían considerado.

En conjunto, la comparación de subgrupos en la que se observó mayor cambio en los valores de κ y PABAK fueron los análisis por prueba de referencia, prevalencia y tasa de respuesta.

Tabla 9: Análisis de subgrupos para la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada.

	κ	IC 95%	$\Delta \kappa$	P	PABAK	IC 95%	Δ PABAK	P
Global	0,393	0,334 - 0,453	-	-	0,464	0,339 - 0,588	-	-
Por edad								
Adultos (todas las edades)	0,386	0,176 - 0,596	-0,007	0,62	0,481	0,340 - 0,622	0,017	0,56
≥65 años	0,423	0,181 - 0,671	0,030		0,378	0,066 - 0,690	-0,086	
Por prueba de referencia								
Colesterol plasmático	0,369	0,161 - 0,577	-0,024	0,38	0,334	0,195 - 0,472	-0,130	<0,01
Historia clínica	0,422	0,212 - 0,633	0,029		0,602	0,461 - 0,743	0,138	
Por año de reclutamiento								
Antes de 1994	0,372	0,161 - 0,582	-0,021	0,44	0,480	0,309 - 0,652	0,016	0,76
Después de 1994	0,419	0,205 - 0,632	0,026		0,440	0,240 - 0,640	-0,024	
Por país								
EEUU	0,391	0,170 - 0,612	-0,002	0,95	0,427	0,228 - 0,627	-0,037	0,64
Otro	0,395	0,178 - 0,611	0,002		0,489	0,319 - 0,659	0,025	
Por tamaño muestral*								
< P ₅₀	0,364	0,151 - 0,577	-0,029	0,39	0,466	0,278 - 0,653	0,002	0,97
> P ₅₀	0,417	0,207 - 0,626	0,024		0,461	0,278 - 0,644	-0,003	
Por tasa de respuesta†								
< P ₅₀	0,353	0,162 - 0,545	-0,040	0,12	0,341	0,196 - 0,486	-0,123	0,02
> P ₅₀	0,442	0,248 - 0,636	0,049		0,593	0,445 - 0,740	0,129	
Por prevalencia§								
< P ₅₀	0,436	0,239 - 0,632	0,043	0,15	0,601	0,463 - 0,739	0,137	<0,01
> P ₅₀	0,354	0,159 - 0,549	-0,039		0,326	0,185 - 0,466	-0,138	
Por consideración de terapia								
No	0,404	0,190 - 0,617	0,011	0,69	0,489	0,318 - 0,659	0,025	0,66
Sí	0,379	0,161 - 0,597	-0,014		0,429	0,230 - 0,628	-0,035	

P₅₀: Percentil 50 (mediana). * P₅₀ = 1.539,5. † P₅₀ = 70,95%. § P₅₀ = 56,75%.

La inclusión individual de las variables numéricas como covariables de control cuantitativas (año de reclutamiento, tamaño muestral, tasa de respuesta y prevalencia de hipercolesterolemia) en modelos de efectos mixtos permitió explorar mejor el efecto de cada una de ellas en el resultado del análisis de subgrupos. El tamaño muestral (valor de la estimación del cambio = 0,0089 por cada 1.000 sujetos; $Z = 2,751$; $P = 0,006$) y la tasa de respuesta (estimación = 0,0041; $Z = 2,077$; $P = 0,038$) fueron moderadores con influencia significativa y con relación positiva en el resultado de κ ,

mientras que existía una tendencia a una relación negativa entre la prevalencia de hipercolesterolemia y κ (estimación = -0,231; $Z = -1,666$; $P = 0,096$) (Figura 8). No se observó relación significativa para el año de reclutamiento. En las gráficas de tendencia lineal se puede observar una importante influencia del estudio con mayor tamaño muestral (St Sauver et al.; el círculo de mayor tamaño en las imágenes de la Figura 8) en estas relaciones, por lo que hay que interpretarlas con cautela.

Con respecto al PABAK, la inclusión de la tasa de respuesta y la prevalencia de hipercolesterolemia como variables moderadoras cuantitativas de forma individual en el modelo de efectos mixtos confirmó los hallazgos de su inclusión como variable categórica: existía una relación positiva con el PABAK para la tasa de respuesta e inversa para la prevalencia de hipercolesterolemia (Figura 9).

Figura 8: Gráficos de relación lineal con IC 95% entre el valor de κ en modelos de efectos mixtos con una única covariable moderadora y el tamaño muestral (A), la tasa de respuesta (B) y la prevalencia de hipercolesterolemia (C).

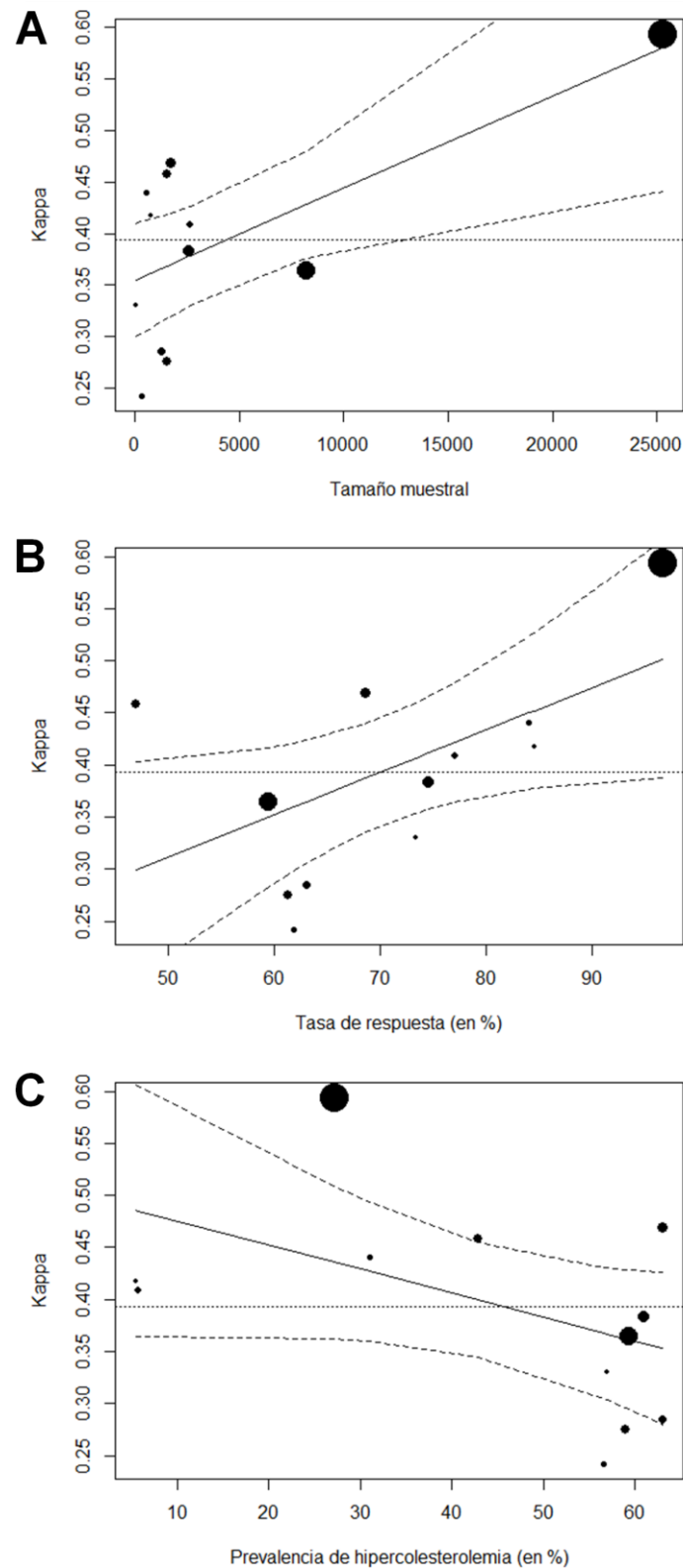
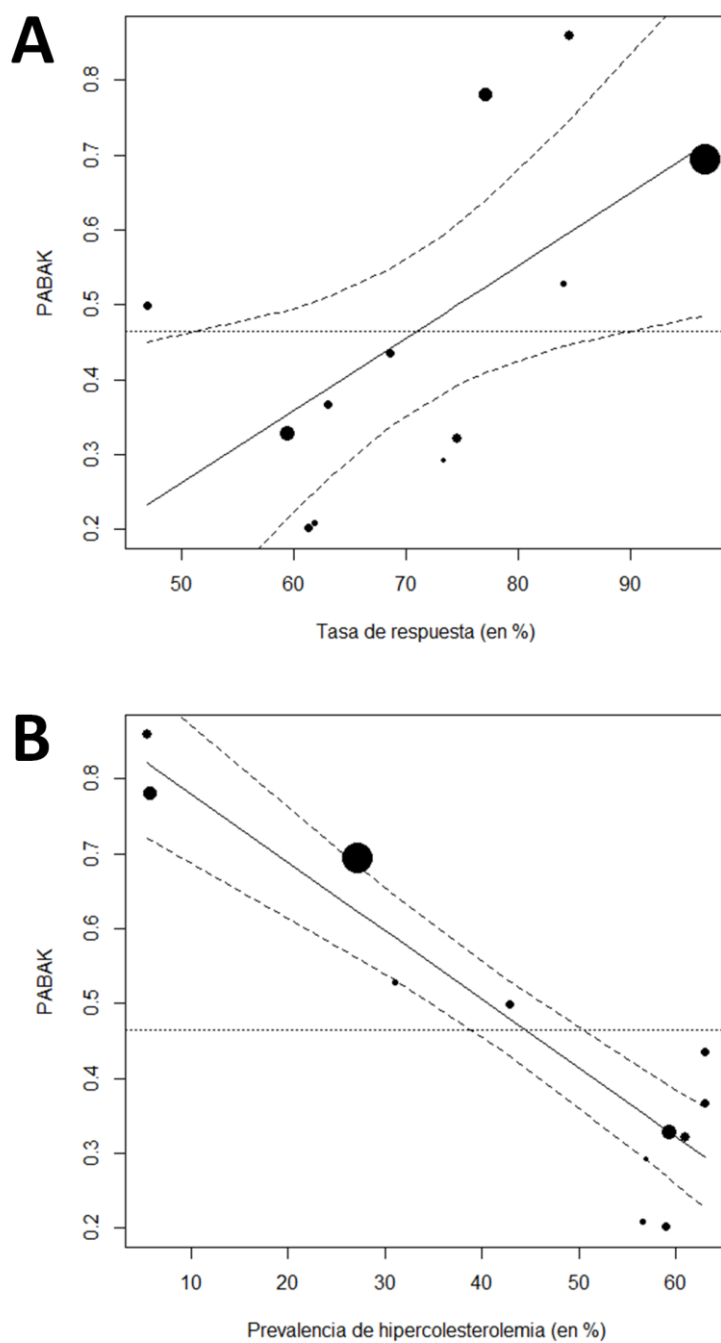


Figura 9: Gráficos de relación lineal con IC 95% entre el valor de PABAK en modelos de efectos mixtos y la tasa de respuesta (A) y la prevalencia de hipercolesterolemia (B).



1.4.3. Meta-regresión

Para confirmar estos hallazgos y controlar la influencia de variables potencialmente confusoras, se ejecutó un modelo de efectos mixtos sobre el meta-análisis de κ , en el que se incluyeron todos los moderadores. El valor global del estadístico de heterogeneidad de los moderadores fue $Q_M = 21,46$ ($P = 0,006$). Solamente la prevalencia de hipercolesterolemia fue significativa de forma independiente en el modelo, mientras que el tamaño muestral de los estudios tenía una tendencia no significativa a la relación con el estadístico κ (Tabla 10). Este resultado sugiere que el efecto del tamaño muestral y de la tasa de respuesta sobre el valor de κ que se observaba en los análisis de moderadores individuales estaba explicado, al menos parcialmente, por un efecto confusor.

Para el PABAK, la inclusión en bloque de los ocho moderadores aumentó enormemente el rendimiento del modelo de efectos aleatorios, con una variabilidad explicada $Q_M = 223,54$ ($P = <0,001$). Todos los moderadores excepto la fecha de inicio del reclutamiento y el país del estudio tuvieron estimaciones significativas que explicaban gran parte de la variabilidad (heterogeneidad) del meta-análisis (Tabla 10). La inclusión exclusiva de ancianos, la utilización de datos de la historia clínica como prueba de referencia, el aumento del tamaño muestral, la disminución de la tasa de respuesta y la consideración de terapia aumentaban la fiabilidad ajustada por prevalencia y sesgo (PABAK).

Tabla 10: Resultados de meta-regresión de κ y PABAK mediante el modelo de efectos aleatorios incluyendo todos los potenciales moderadores.

Variable moderadora	κ		PABAK	
	Estimación	P	Estimación	P
Edad	0,152	0,12	0,283	<0,001
Prueba de referencia	-0,003	0,97	0,225	0,002
Inicio del reclutamiento	0,007	0,16	0,006	0,11
País	-0,061	0,43	-0,109	0,08
Tamaño muestral*	0,008	0,08	0,008	0,01
Tasa de respuesta	-0,002	0,59	-0,010	0,01
Prevalencia de hipercolesterolemia	-0,47	0,04	-1,281	<0,001
Consideración de terapia	0,001	0,99	0,107	0,02

* Por cada 1.000 sujetos

1.4.4. Análisis de valores influyentes

Las pruebas que analizan la influencia de los resultados de cada estudio individual en el resultado final del modelo demostraron que el estudio de St Sauver et al. obtenía resultados significativos en la mayoría de los parámetros estimados, por lo que su influencia en el resultado final del meta-análisis de κ es alta (Figura 10). En el análisis del efecto sobre el PABAK, el estudio de St Sauver et al. disminuía su influencia, en favor de los de Klungel et al. y Robinson et al., que causaban cambios significativos en los valores de los residuales, en el ajuste del modelo, en el cambio producido sobre la estimación de PABAK, y sobre la heterogeneidad residual al eliminar cada estudio individual (Figura 11). Ambos estudios eran los que mayor diferencia había entre los valores de κ y PABAK (0,42 y 0,86 respectivamente para Klungel et al., y 0,41 y 0,78 para Robinson et al.) por la baja prevalencia de hipercolesterolemia en ambas cohortes (en torno a un 6%).

Figura 10: Análisis de los valores influyentes en el meta-análisis de κ : residuales externamente estandarizados, DFFITS, distancias de Cook, ratio de las covarianzas, DFBETAS, estimación de τ^2 al excluir cada estudio, estadístico Q de heterogeneidad al excluir cada estudio, elementos diagonales de la matriz, y los pesos de los estudios. El estudio número 9 corresponde a St Sauver *et al.*

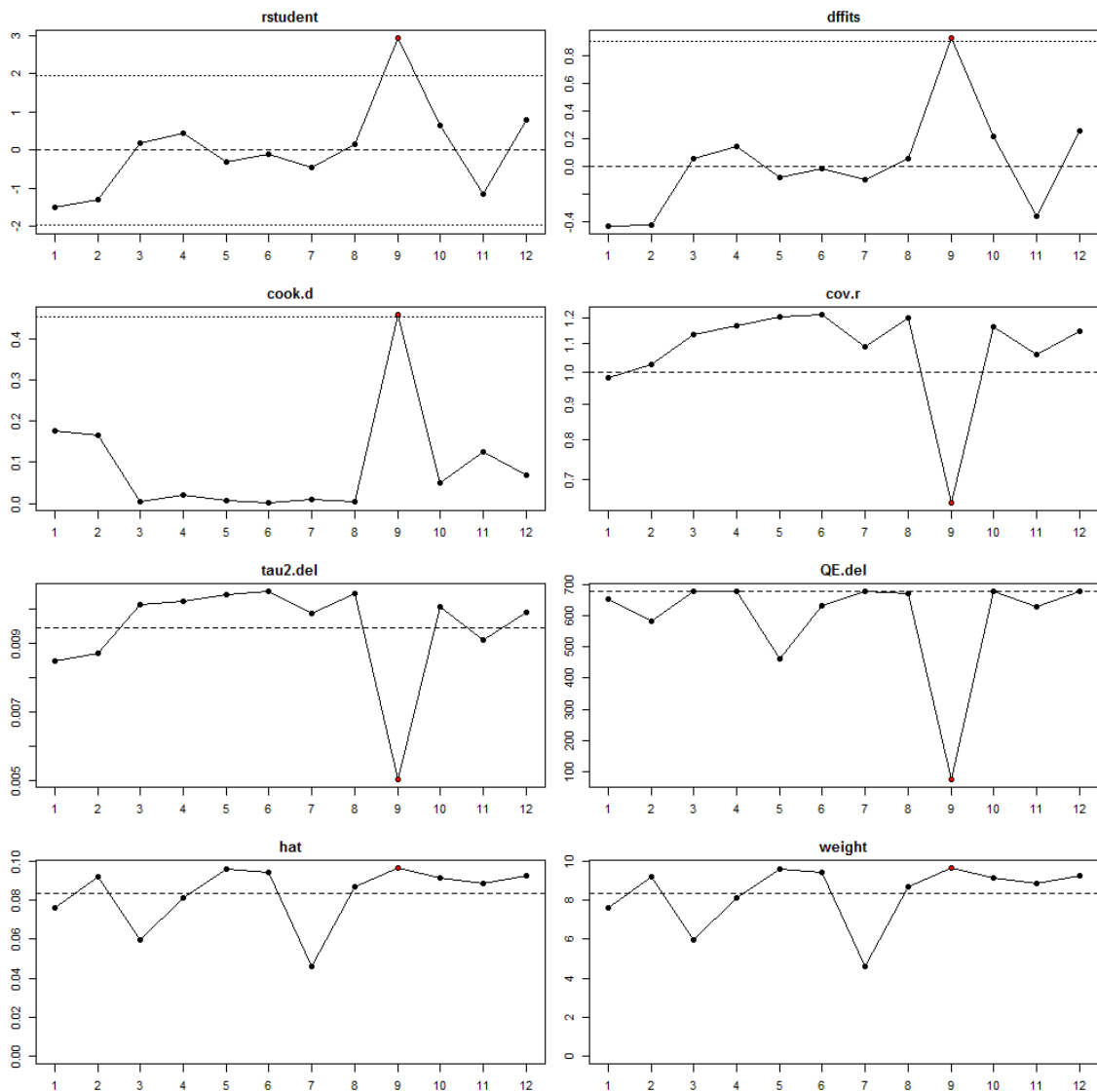
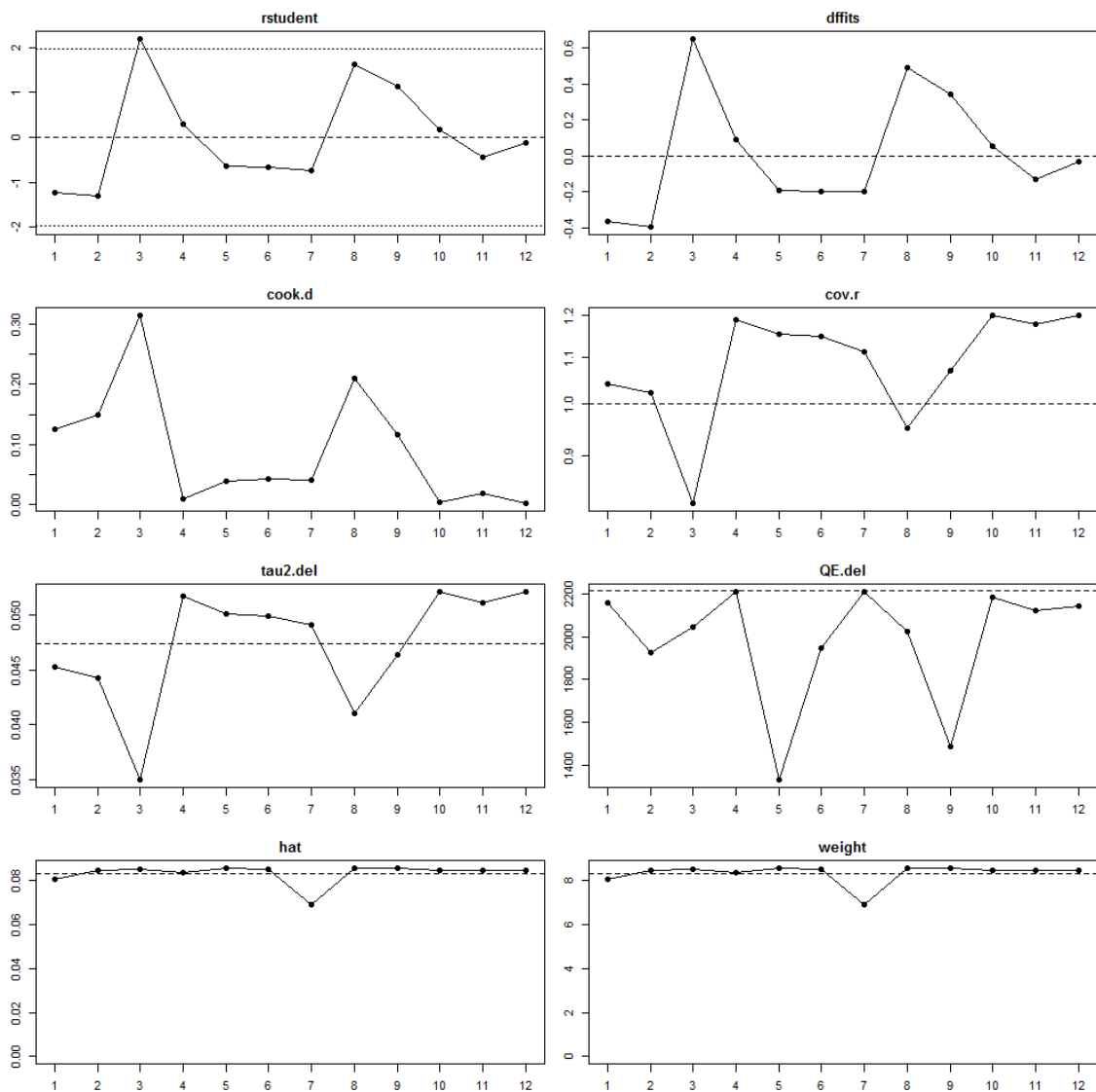


Figura 11: Análisis de los valores influyentes en el meta-análisis de PABAK: residuales externamente estandarizados, DFFITS, distancias de Cook, ratio de las covarianzas, DFBETAS, estimación de τ^2 al excluir cada estudio, estadístico Q de heterogeneidad al excluir cada estudio, elementos diagonales de la matriz, y los pesos de los estudios.. El estudio número 3 corresponde a Klungel *et al*, el 8 a Robinson *et al* y el 9 a St Sauver *et al*.



1.4.5. Análisis del sesgo de publicación

Los gráficos de embudo (*funnel plot*) para el meta-análisis de κ y de PABAK mediante el modelo de efectos aleatorios (no ajustado) demostró en ambos casos simetría alrededor del valor estimado de κ y de PABAK, aunque para ambos estadísticos más de la mitad de los estudios figuraban fuera de la región de pseudo-intervalo de confianza del 95% en la que se esperaría que estuvieran incluidos la mayoría de los estudios (Figuras 12 y 13). En los gráficos obtenidos para un modelo de efectos mixtos en el que se controlaban por todas las variables moderadoras, todos los valores residuales de los estudios estaban dentro del pseudo-intervalo de confianza del 95%, sugiriendo ausencia de sesgo de publicación una vez estaba el modelo completamente ajustado.

Figura 12: Gráficos de embudo para el meta-análisis de κ : Modelo de efectos aleatorios (izquierda) y modelo de efectos mixtos con todas las variables moderadoras incluidas (derecha).

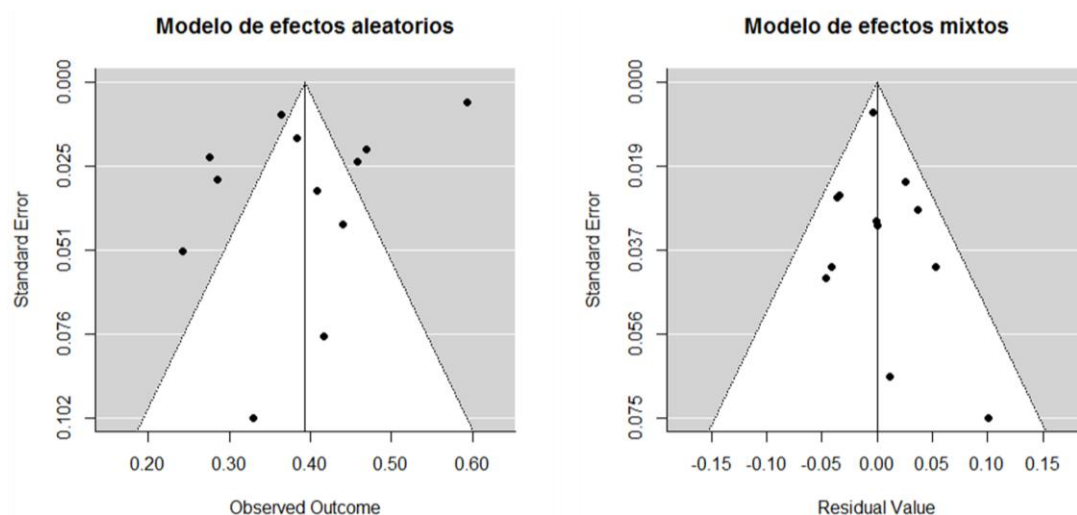
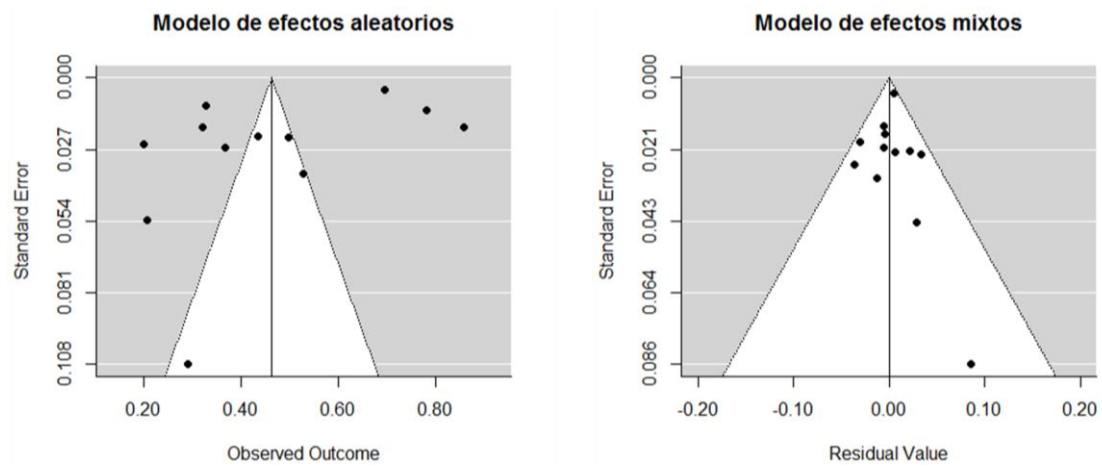


Figura 13: Gráficos de embudo para el meta-análisis de PABAK: Modelo de efectos aleatorios (izquierda) y modelo de efectos mixtos con todas las variables moderadoras incluidas (derecha).

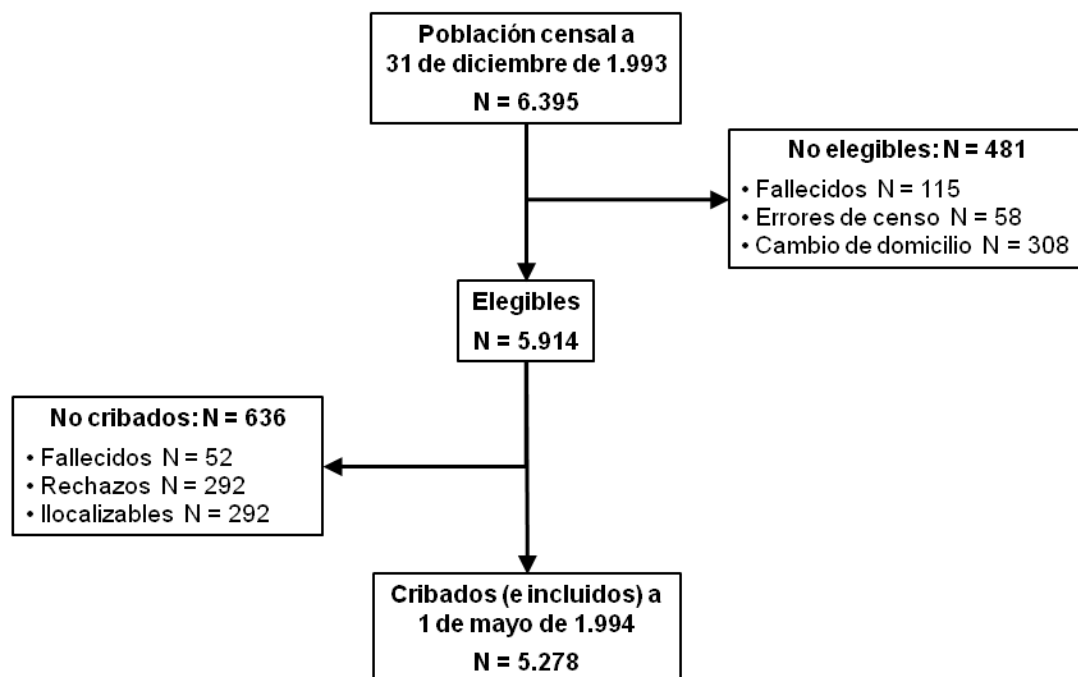


2. Fase 2: Mortalidad asociada a la hipercolesterolemia declarada en la cohorte de ancianos NEDICES

2.1. Descripción general de la cohorte

Un total de 6.395 habitantes de ≥ 65 años fueron seleccionados en las tres áreas geográficas estudiadas en el proyecto NEDICES a 31 de diciembre de 1.993. De ellos, 5.914 cumplían los criterios de inclusión y eran elegibles para su participación en el estudio, de los que 5.278 sujetos (89,2% de los elegibles) aceptaron participar y fueron incluidos en el corte basal con fecha 1 de mayo de 1994 (Figura 14). Se incluyeron 1.566 sujetos del área de Lista (urbana), 1.937 del área de Arévalo (rural) y 1.775 del área de Margaritas (urbana periférica). El cribado se realizó directamente al propio individuo en 4.503 casos (4.122 con cuestionario completo en encuestas cara a cara con un entrevistador; y 381 con cuestionario resumido enviado y contestado por correo), e indirectamente en los 775 restantes (a través de médicos de familia y familiares, principalmente). Hubo 39 sujetos (0,7%) que fallecieron entre la elaboración de las listas de participantes elegibles en diciembre de 1993 y la entrevista de cribado en mayo de 1994, pero cuya información pudo ser recogida de forma fiable a través de informes médicos y/o de familiares. En estos 39 casos el tiempo de seguimiento fue establecido de forma arbitraria en un mes (0,08 personas-año) a efectos de análisis de la supervivencia.

Figura 14: Diagrama de flujo del estudio NEDICES, corte basal.



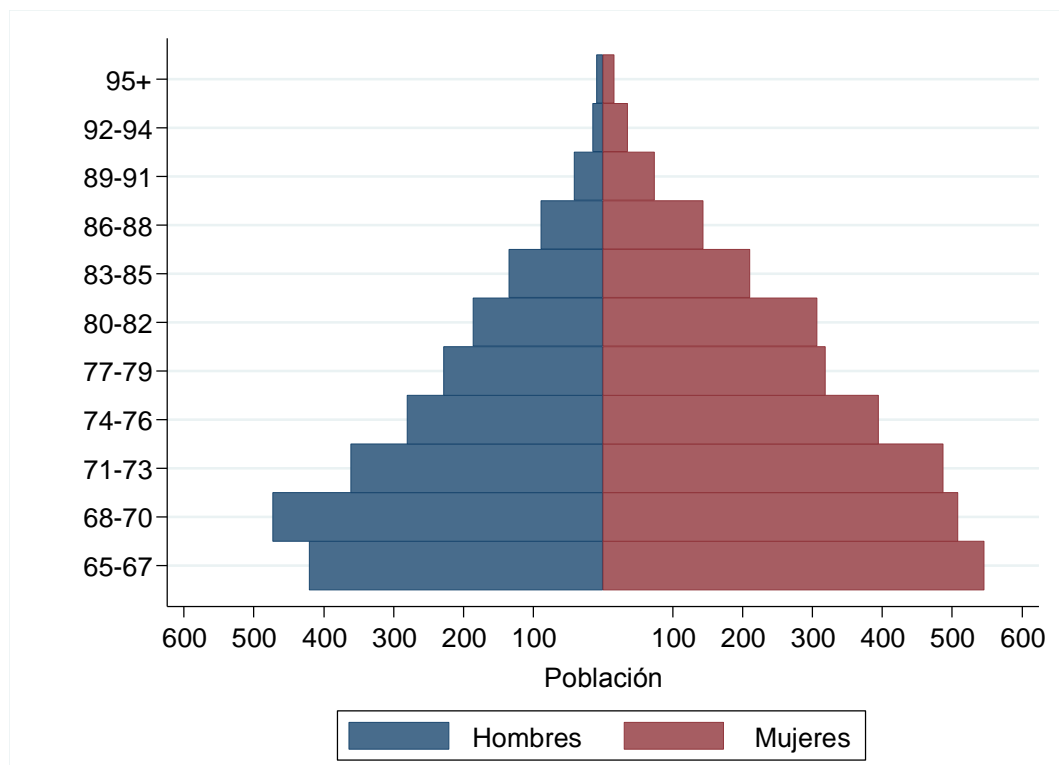
2.2. Datos sociodemográficos y médicos

El 57,6% de la cohorte eran mujeres. La mediana de edad fue de 73 años. La Tabla 11 muestra los datos sociodemográficos y de salud general de la cohorte, junto con la frecuencia de enfermedades prevalentes en el corte basal. La Figura 15 muestra la distribución de la población incluida en una pirámide poblacional por edad y sexo.

Tabla 11: Datos sociodemográficos y médicos de la cohorte en la evaluación basal.

Número de sujetos, n (%)	5.278 (100%)
Mujeres, %	57,6
Edad, mediana (RIQ)	73 (69-79)
65 - 74 años, %	57,9
75 - 84 años, %	32,2
≥85 años, %	9,9
Nivel cultural	
Analfabetismo, %	13,6
Sabe leer y escribir, %	40,0
Estudios primarios, %	32,9
Bachiller o superior, %	13,5
Salud subjetiva	
Buena/muy buena, %	57,5
Regular, %	29,7
Mala/muy mala, %	12,8
Discapacidad, %	15,3
Institucionalizados, %	1,4
Hipertensión arterial, %	51,1
Diabetes mellitus, %	16,9
Hipercolesterolemia, %	29,1
Consumo habitual de alcohol	
Nunca, %	46,1
Previo, %	20,9
Actual, %	33,0
Consumo de tabaco	
Nunca, %	61,3
Previo, %	26,9
Actual, %	11,8
IMC, mediana (RIQ)	26,9 (24,1-29,9)
<18,5 (infrapeso), %	1,6
18,5 - 24,9 (normopeso), %	31,2
25 - 29,9 (sobrepeso), %	42,6
≥30 (obesidad), %	24,6
Comorbilidades, mediana (RIQ)	3 (1-4)
0-1, %	25,4
2-3, %	37,7
≥4, %	36,9
Número de fármacos, mediana (RIQ)	2 (1-3)
0, %	17,7
1-3, %	55,3
≥4, %	27,0
Bronquitis crónica, %	15,9
Cáncer, %	7,8
Fractura de cadera, %	3,9
Ictus/AIT, %	4,9
Cardiopatía isquémica, %	4,7
Demencia, %	5,8
Enfermedad de Parkinson, %	1,5

Figura 15: Histograma (pirámide poblacional) por edad y sexo de los sujetos incluidos en la cohorte NEDICES.



2.3. Hipercolesterolemia declarada en la cohorte

En total, 4.640 (87,9%) de los 5.278 sujetos incluidos finalmente en la cohorte NEDICES respondieron a la pregunta relativa a la hipercolesterolemia “¿Le ha dicho alguna vez un médico que tiene el colesterol en sangre alto?”. De ellos, 1.349 (29,1%) respondieron afirmativamente y por tanto fueron clasificados como sujetos con hipercolesterolemia declarada.

No existieron diferencias en el sexo de los que respondieron frente a los que no respondieron a la pregunta sobre hipercolesterolemia (12,4% entre las mujeres y 11,6% entre los varones; $\chi^2 = 0,81$; $P = 0,37$). Sí existieron diferencias en la edad y en el nivel cultural, observándose una mayor frecuencia de que no respondieron entre los grupos de edad más avanzada (10,6% entre los sujetos de 65-74 años, 13,8% entre

los de 75-84 años, y 15,3% entre los de ≥ 85 años; $\chi^2 = 16,1$; $P < 0,001$) y entre los sujetos con menor nivel educativo (13,6% entre los analfabetos, 12,7% entre los que sabían leer y escribir, 12,7% entre los que tenían estudios primarios, y 5,4% entre los que tenían nivel educativo de bachiller o superior; $\chi^2 = 36,1$; $P < 0,001$).

La Tabla 12 compara las características sociodemográficas y médicas de los sujetos con y sin hipercolesterolemia declarada. Entre los sujetos con hipercolesterolemia declarada había más frecuencia de mujeres que entre los sujetos sin hipercolesterolemia. Los sujetos con hipercolesterolemia eran ligeramente más jóvenes pero tenían una mayor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes que los sujetos sin hipercolesterolemia declarada. Sin embargo, con menos frecuencia tenían discapacidad medida mediante la escala FAQ de Pfeffer. No hubo diferencias en el nivel cultural ni en la frecuencia de institucionalización de ambos grupos. Había un aumento significativo del porcentaje de sujetos con IMC por debajo de lo normal (infrapeso) en el grupo de sujetos sin hipercolesterolemia que entre los sujetos con hipercolesterolemia. Los sujetos con hipercolesterolemia tenían una peor percepción subjetiva de su salud, más comorbilidades asociadas, y consumían más fármacos que los no hipercolesterolémicos. No había diferencias entre los grupos en la prevalencia basal de cáncer, de fractura de cadera ni de ictus/AIT. Sí había un aumento significativo de la frecuencia de cardiopatía isquémica entre los hipercolesterolémicos, y una mayor prevalencia de demencia y bronquitis crónica entre los no hipercolesterolémicos.

Tabla 12: Características sociodemográficas y médicas de los sujetos con y sin hipercolesterolemia declarada.

	Total	Hipercolesterolemia declarada		P
		No	Sí	
Número de sujetos, n (%)	5.278 (100%)	3.291 (70,9)	1.349 (29,1)	
Mujeres, %	57,6	54,1	65,3	<0,001
Edad, mediana (RIQ)	73 (69-79)	73 (69-80)	71 (68-77)	<0,001
65-74 años, %	57,9	55,6	67,2	<0,001
75-84 años, %	32,2	33,0	28,1	
≥85 años, %	9,9	11,5	4,7	
Nivel cultural				0,46
Analfabetismo, %	13,6	13,3	13,3	
Sabe leer y escribir, %	40,0	38,9	41,2	
Estudios primarios, %	32,9	32,9	31,8	
Bachiller o superior, %	13,5	14,9	13,6	
Salud subjetiva				<0,001
Buena/muy buena, %	57,5	59,8	52,3	
Regular, %	29,7	29,7	33,5	
Mala/muy mala, %	12,8	12,6	14,2	
Discapacidad, %	15,3	17,0	10,5	<0,001
Institucionalizados, %	1,4	1,4	1,2	0,57
Hipertensión arterial, %	51,1	47,6	59,5	<0,001
Diabetes mellitus, %	16,9	14,3	22,4	<0,001
Consumo habitual de alcohol				0,57
Nunca, %	46,1	45,6	47,1	
Previo, %	20,9	20,8	21,0	
Actual, %	33,0	33,6	31,9	
Consumo de tabaco				0,06
Nunca, %	61,3	60,2	64,1	
Previo, %	26,9	27,5	25,3	
Actual, %	11,8	12,3	10,7	
IMC, mediana (RIQ)	26,9 (24,1-29,9)	26,8 (24,1-29,9)	27,0 (24,2-29,8)	0,42
<18,5 (infrapeso), %	1,6	2,0	0,7	<0,001
18,5-24,9 (normopeso), %	31,2	30,9	31,9	
25-29,9 (sobrepeso), %	42,6	42,4	43,3	
≥30 (obesidad), %	24,6	24,8	24,1	
Comorbilidades, mediana (RIQ)	3 (1-4)	3 (1-4)	3 (2-4)	<0,001
0-1, %	26,8	27,8	20,9	<0,001
2-3, %	36,9	39,5	37,4	
≥4, %	36,3	32,7	41,7	
Número de fármacos, mediana (RIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-4)	<0,001
0, %	17,7	19,8	12,0	<0,001
1-3, %	55,3	57,7	57,4	
≥4, %	27,0	22,5	30,6	
Bronquitis crónica, %	15,9	16,6	14,3	0,048
Cáncer, %	7,8	7,0	7,9	0,30
Fractura de cadera, %	3,9	3,7	3,9	0,80
Ictus/AIT, %	4,9	5,4	4,4	0,17
Cardiopatía isquémica, %	4,7	4,4	6,4	0,004
Demencia, %	5,8	6,6	2,7	<0,001
Enfermedad de Parkinson, %	1,5	1,8	1,4	0,39

2.4. Mortalidad general de la cohorte

Se obtuvieron los datos completos sobre la mortalidad de todos los sujetos de la cohorte salvo en 16 (0,3%), en los que no fue posible confirmar la fecha de la muerte y por tanto fueron excluidos de los análisis de seguimiento. La mediana de seguimiento de los restantes 5.262 sujetos de la cohorte fue de 12,07 años, aportando un total de 50.042,15 personas-año. Al finalizar el seguimiento, 2.701 sujetos habían muerto a 1 de mayo de 2.007 (con tiempos completos) y 2.561 seguían vivos a esa fecha (con tiempos censurados), con un incidencia acumulada de mortalidad en la cohorte del 54,2% (IC 95% 51,4 – 57,1%) a los 13,49 años de seguimiento. El seguimiento mediano total de de los fallecidos fue de 6,25 años y el de los individuos con tiempo censurado de 12,99 años.

La tasa cruda de mortalidad para todos los sujetos con datos de supervivencia disponibles fue de 54,0 muertes/1.000 habitantes/año (IC 95% 52,0 – 56,1). La tasa de mortalidad ajustada por sexo para los hombres incluidos en la cohorte fue de 68,5 muertes/1.000 habitantes/año (IC 95% 64,9 – 72,2), y de 44,7 muertes/1.000 habitantes/año para las mujeres (IC 95% 42,3 – 47,1) ($\chi^2 = 133,64$; $P < 0,001$). Las curvas de supervivencia de la cohorte agrupadas por sexo muestran una menor supervivencia acumulada entre los hombres que entre las mujeres, que se mantiene constante en su incremento a lo largo de todo el seguimiento (Figura 16).

La función de incidencia para mortalidad (tasa instantánea de riesgo o *hazard*) fue aumentando de forma progresiva a lo largo del seguimiento, reflejando el aumento de la probabilidad de fallecer en un determinado momento del seguimiento, con el envejecimiento de la población (Figura 17).

Las tasas ajustadas de mortalidad se incrementaban de forma significativa con la edad ($\chi^2 = 1.223,74$; $P < 0,001$), siendo siempre mayores para los varones que para las mujeres en todos los grupos de edad (Tabla 13).

Figura 16: Función de supervivencia de Kaplan-Meier, agrupada por sexo.

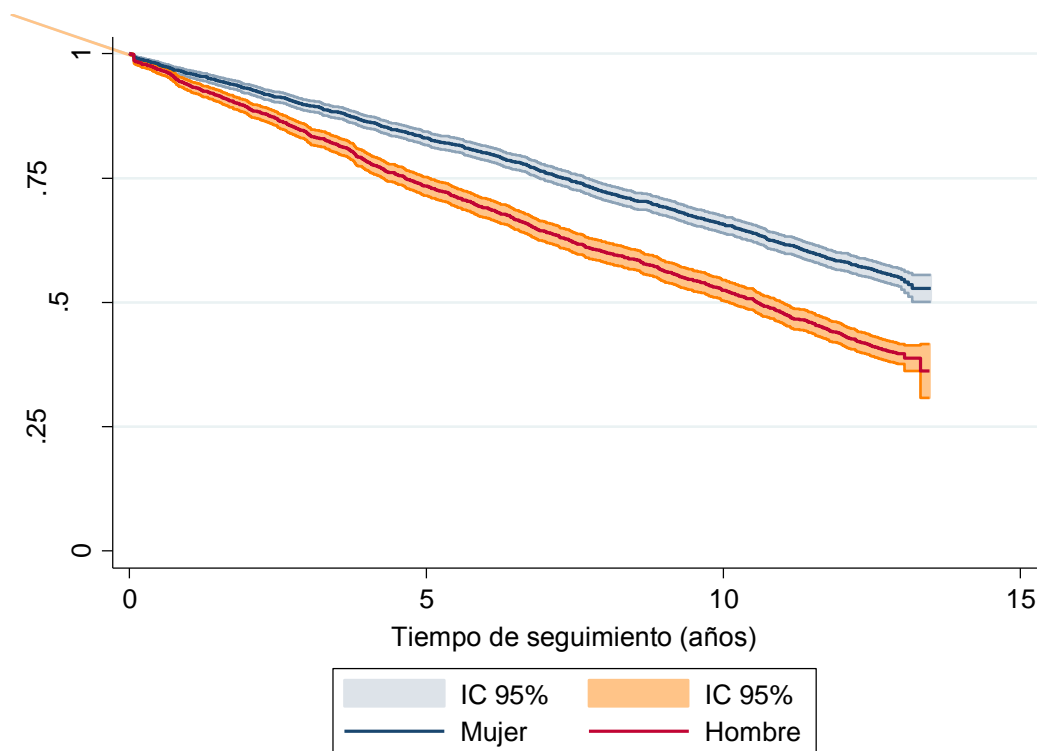


Figura 17: Función de incidencia (*hazard*) de mortalidad para toda la cohorte.

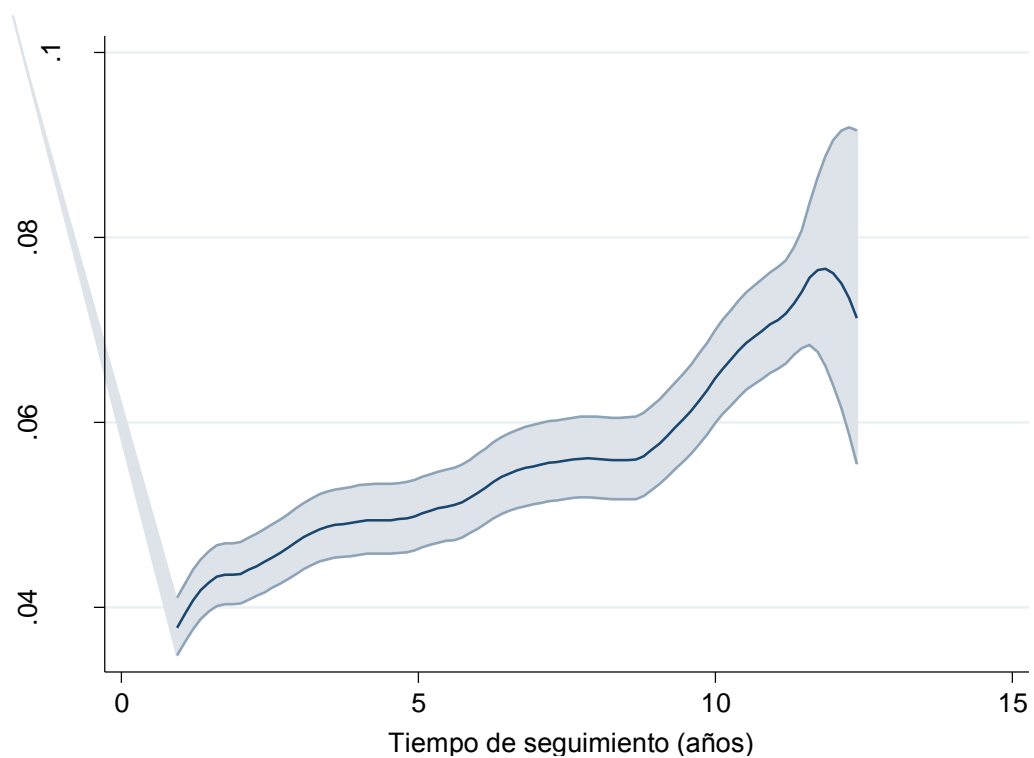


Tabla 13: Tasas ajustadas de mortalidad (por 1.000 habitantes/año) por grupos de edad y sexo.

Edad	Total		Mujeres		Hombres		χ^2	P
	Tasa	IC 95%	Tasa	IC 95%	Tasa	IC 95%		
65-74	32,9	30,9 - 34,9	22,7	20,7 - 24,9	47,5	44,0 - 51,3	161,2	<0,001
75-84	81,4	76,8 - 86,2	69,7	64,5 - 75,3	102,5	94,0 - 111,7	52,53	<0,001
≥85	163,3	149,0 - 178,9	151,7	135,0 - 170,6	185,7	160,3 - 215,2	4,8	0,03

La Tabla 14 muestra las tasas de mortalidad global y estratificada por sexo asociadas a cada una de las variables sociodemográficas y médicas utilizadas para describir la cohorte. En la práctica totalidad de las variables analizadas (salvo en el consumo de tabaco entre los varones) existían diferencias significativas en las tasas de mortalidad tanto en el conjunto de la cohorte como una vez estratificadas por sexo. Los HR no ajustados para mortalidad asociados a cada variable individual mostraron resultados similares (Tabla 15). La mayoría de las variables tenían una asociación con la incidencia (cruda) de mortalidad de la cohorte. En ambas comparaciones (tasas de mortalidad y HR), la hipercolesterolemia declarada se asociaba a una menor mortalidad.

Tabla 14: Tasas de mortalidad asociadas a las diferentes características sociodemográficas y médicas prevalentes en la cohorte, crudas y ajustadas por sexo.

		Total		Mujeres		Hombres	
		Tasa	P	Tasa	P	Tasa	P
Salud subjetiva							
Buena/muy buena		42,0		34,1		51,9	
Regular		57,6	<0,001	45,2	<0,001	83,4	<0,001
Mala/muy mala		88,5		70,3		137,7	
Discapacidad	No	41,7	<0,001	31,6	<0,001	55,9	<0,001
	Sí	134,4		121,9		166,7	
Hipertensión arterial	No	46,4	<0,001	36,3	<0,001	57,8	<0,001
	Sí	57,8		48,3		78,3	
Diabetes mellitus	No	49,0	<0,001	39,4	<0,001	63,1	<0,001
	Sí	68,1		59,4		85,3	
Hipercolesterolemia	No	57,9	<0,001	48,4	<0,001	70,4	<0,001
	Sí	39,5		33,4		52,6	
Consumo habitual de alcohol							
Nunca		46,8		43,0		68,4	
Previo		65,9	<0,001	51,8	<0,001	76,0	<0,001
Actual		47,2		31,9		55,5	
Consumo de tabaco							
Nunca		45,3		43,2		58,5	
Previo		61,2	<0,001	29,5	0,02	65,5	0,33
Actual		57,7		32,6		63,7	
IMC							
<18,5 (infrapeso)		87,3		83,1		95,1	
18,5-24,9 (normopeso)		57,6	<0,001	46,3	<0,001	73,2	<0,001
25-29,9 (sobrepeso)		45,8		36,6		55,5	
≥30 (obesidad)		44,4		37,3		59,5	
Comorbilidades							
0-1		46,7		34,7		55,6	
2-3		52,4	<0,001	41,6	<0,001	68,1	<0,001
≥4		61,8		51,8		96,2	
Número de fármacos							
0		36,8		30,1		42,8	
1-3		49,4	<0,001	40,2	<0,001	65,5	<0,001
≥4		80,4		64,5		111,1	
Bronquitis crónica	No	47,2	<0,001	40,5	<0,001	58,7	<0,001
	Sí	81,1		62,5		96,3	
Cáncer	No	49,8	<0,001	41,3	0,03	62,5	<0,001
	Sí	10,8		52,3		101,1	
Fractura de cadera	No	49,0	<0,001	39,7	<0,001	62,6	<0,001
	Sí	95,5		89,2		118,2	
Ictus/AIT	No	52,3	<0,001	43,0	<0,001	66,9	<0,001
	Sí	97,8		93,6		103,1	
Cardiopatía isquémica	No	52,8	<0,001	44,1	0,002	67,1	0,004
	Sí	80,2		67,8		87,1	
Demencia	No	49,8	<0,001	39,9	<0,001	65,0	<0,001
	Sí	201,0		182,9		250,9	

Tabla 15: Razón de tasas de mortalidad global asociada a cada variable en el corte basal, no ajustada.

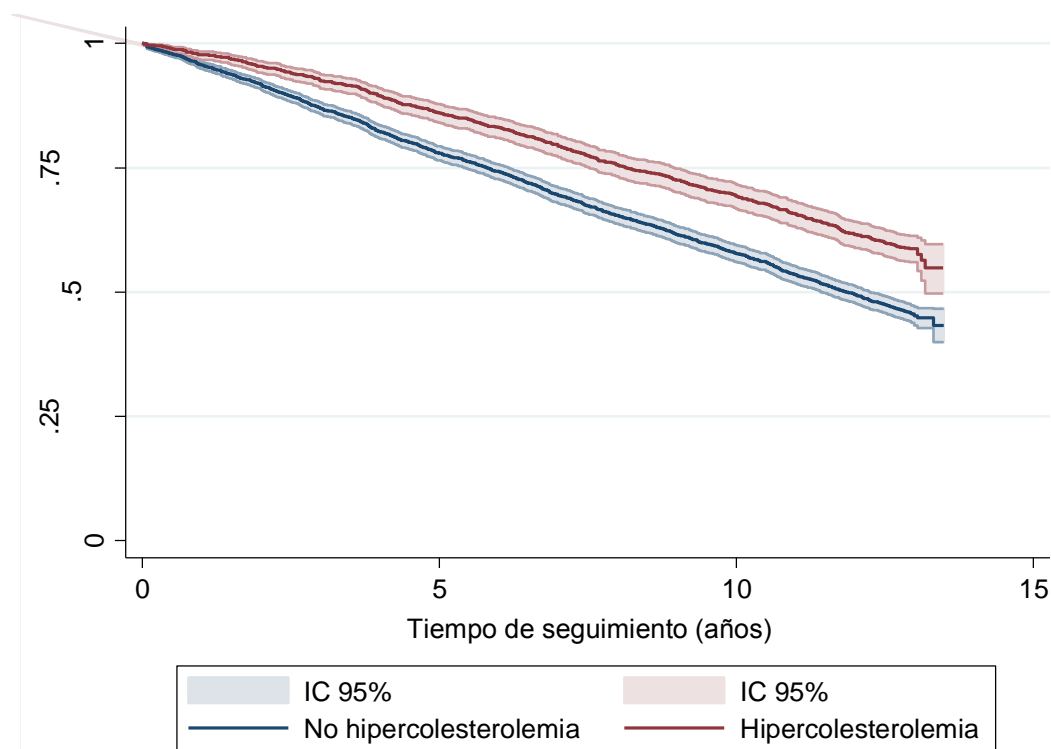
	HR	IC 95%	P
Sexo			
Mujer	-	-	-
Hombre	1,56	1,44 - 1,68	<0,001
Edad			
65-74 años	-	-	-
75-84 años	2,60	2,40 - 2,83	<0,001
≥85 años	5,59	5,01 - 6,25	<0,001
Salud subjetiva			
Buena/muy buena	-	-	-
Regular	1,39	1,27 - 1,52	<0,001
Mala/muy mala	2,18	1,95 - 2,43	<0,001
Discapacidad	3,61	3,26 - 3,99	<0,001
Hipertensión arterial	1,26	1,16 - 1,36	<0,001
Diabetes mellitus	1,41	1,28 - 1,56	<0,001
Hipercolesterolemia	0,67	0,61 - 0,74	<0,001
Consumo habitual de alcohol			
Nunca	-	-	-
Previo	1,43	1,29 - 1,60	<0,001
Actual	1,01	0,91 - 1,12	0,840
Consumo de tabaco			
Nunca	-	-	-
Previo	1,37	1,25 - 1,51	<0,001
Actual	1,29	1,13 - 1,47	<0,001
IMC			
<18,5 (infrapeso)	1,57	1,13 - 2,16	0,007
18,5-24,9 (normopeso)	-	-	-
25-29,9 (sobrepeso)	0,79	0,71 - 0,88	<0,001
≥30 (obesidad)	0,76	0,67 - 0,86	<0,001
Comorbilidades			
0-1	-	-	-
2-3	1,12	1,02 - 1,24	0,053
≥4	1,33	1,21 - 1,47	<0,001
Número de fármacos			
0	-	-	-
1-3	1,36	1,21 - 1,52	<0,001
≥4	2,24	1,98 - 2,53	<0,001
Bronquitis crónica	1,78	1,61 - 1,96	<0,001
Cáncer	1,43	1,23 - 1,66	<0,001
Fractura de cadera	2,03	1,69 - 2,44	<0,001
Enfermedad cerebrovascular			
No	-	-	-
AIT	1,34	0,989 - 1,82	0,059
Ictus	2,21	1,86 - 2,62	<0,001
Cardiopatía isquémica	1,55	1,32 - 1,81	<0,001
Demencia	4,44	3,91 - 5,04	<0,001
Enfermedad de Parkinson	2,30	1,80 - 2,94	<0,001

Los guiones indican la categoría de referencia.

2.5. Hipercolesterolemia declarada y mortalidad global

Al finalizar el seguimiento habían fallecido 1.778 sujetos sin hipercolesterolemia y 556 con hipercolesterolemia. La incidencia acumulada de muerte a los 13,49 años entre sujetos sin hipercolesterolemia era de 56,7% (IC 95% 53,3 – 60,1) y para los sujetos con hipercolesterolemia de 45,2% (IC 95% 40,3 – 50,3) (Figura 18). La comparación de las probabilidades de supervivencia mediante la prueba de Mantel-Haenszel (*Log-Rank test*) confirmó que esta diferencia era significativa ($\chi^2 = 70,0$; $P < 0,001$).

Figura 18: Función de supervivencia de Kaplan-Meier, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



El riesgo relativo (RR) de muerte asociado a la hipercolesterolemia fue de 0,68 (IC 95% 0,62 – 0,75), por lo que la fracción prevenible de riesgo de muerte entre los expuestos (FPre) fue del 31,7% (IC 95% 24,8 – 38,0) y la fracción prevenible de

riesgo para la población (FPRp) con hipercolesterolemia fue del 9,9%, a los 13 años de seguimiento.

El análisis de la mortalidad a 13 años asociada a la hipercolesterolemia declarada mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustado por todas las covariables de control preespecificadas, demostró una disminución de la razón de tasas para los sujetos con hipercolesterolemia frente a aquellos sin hipercolesterolemia (HR 0,74; IC 95% 0,65 - 0,84; $P < 0,001$) (Tabla 16, Figura 19). La inclusión de las interacciones de la hipercolesterolemia declarada con cada una de las demás covariables no fue significativa en la prueba global de significación (*likelihood ratio* = 32,86; $P = 0,20$), por lo que las interacciones no fueron incluidas en el modelo.

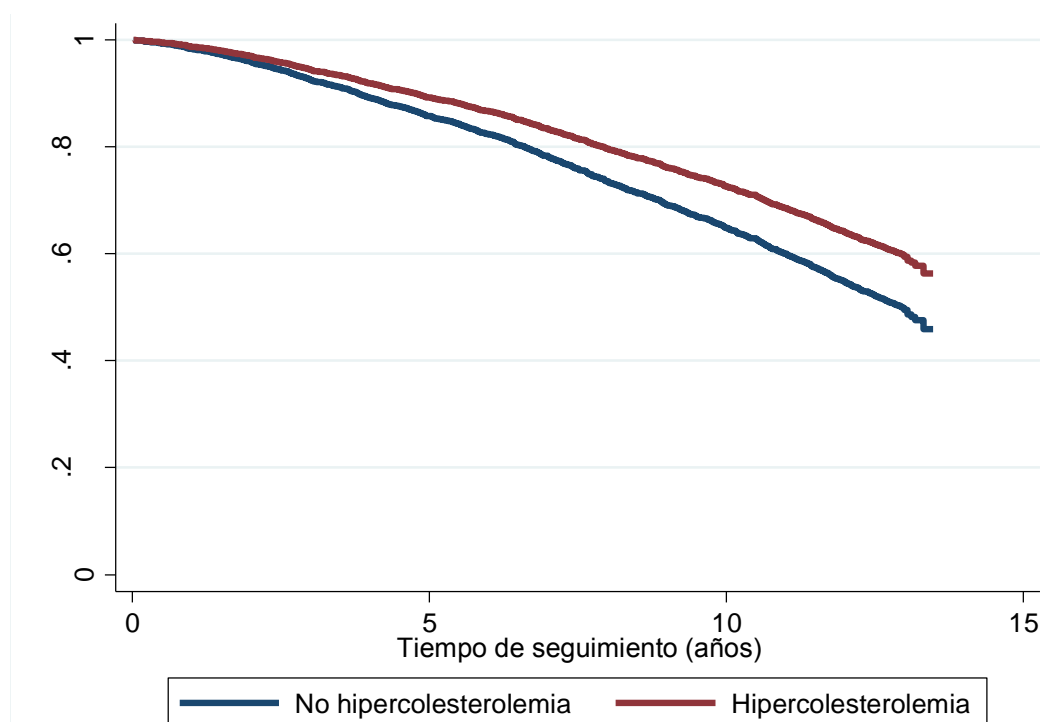
Este efecto aparentemente protector de la hipercolesterolemia declarada se define mejor utilizándolo como categoría de referencia. Los sujetos sin hipercolesterolemia declarada tenían una HR de mortalidad global de 1,35 (IC 95% 1,19 – 1,54; $P < 0,001$), con respecto a los sujetos con hipercolesterolemia. Es decir, los sujetos no hipercolesterolémicos tenían aproximadamente un 35% más riesgo (ajustado) de muerte que los sujetos con hipercolesterolemia en el corte basal.

Tabla 16: Mortalidad global asociada a la hipercolesterolemia declarada: Modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustado con covariables.

	HR	IC 95%	P
Sexo			
Mujer	-	-	-
Hombre	1,73	1,49 - 2,01	<0,001
Edad			
65-74 años	-	-	-
75-84 años	2,48	2,22 - 2,76	<0,001
≥85 años	4,26	3,61 - 5,02	<0,001
Salud subjetiva			
Buena/muy buena	-	-	-
Regular	1,22	1,09 - 1,37	0,001
Mala/muy mala	1,38	1,18 - 1,62	<0,001
Discapacidad	1,61	1,38 - 1,87	<0,001
Hipertensión arterial	1,26	1,14 - 1,41	<0,001
Diabetes mellitus	1,45	1,28 - 1,63	<0,001
Hipercolesterolemia	0,74	0,65 - 0,84	<0,001
Hipolipemiantes	1,13	0,90 - 1,40	0,271
Consumo habitual de alcohol			
Nunca	-	-	-
Previo	1,20	1,04 - 1,37	0,009
Actual	0,96	0,84 - 1,10	0,596
Consumo de tabaco			
Nunca	-	-	-
Previo	1,07	0,92 - 1,25	0,346
Actual	1,40	1,17 - 1,67	<0,001
IMC			
<18,5 (infrapeso)	1,16	0,83 - 1,61	0,385
18,5-24,9 (normopeso)	-	-	-
25-29,9 (sobrepeso)	0,79	0,71 - 0,88	<0,001
≥30 (obesidad)	0,86	0,75 - 0,98	0,024
Comorbilidades			
0-1	-	-	-
2-3	1,10	0,98 - 1,26	0,141
≥4	1,05	0,91 - 1,22	0,479
Número de fármacos			
0	-	-	-
1 a 3	1,23	1,05 - 1,44	0,011
≥4	1,52	1,26 - 1,83	<0,001
Bronquitis crónica	1,35	1,20 - 1,53	<0,001
Cáncer	1,09	0,91 - 1,31	0,358
Fractura de cadera	1,32	1,05 - 1,65	0,016
Enfermedad cerebrovascular			
No	-	-	-
AIT	1,09	0,77 - 1,56	0,628
Ictus	0,91	0,72 - 1,16	0,459
Cardiopatía isquémica	1,17	0,97 - 1,42	0,107
Demencia	2,12	1,69 - 2,65	<0,001
Enfermedad de Parkinson	1,51	1,12 - 2,03	0,007

Los guiones indican la categoría de referencia en variables con >2 categorías.

Figura 19: Función de supervivencia por hipercolesterolemia declarada, estimada con el modelo de regresión de Cox ajustado.



La mortalidad global a 5 y 10 años asociada a la hipercolesterolemia declarada tenía un HR = 0,70 (IC 95% 0,55 – 0,88; $P = 0,002$) y HR = 0,73 (IC 95% 0,62 – 0,85; $P < 0,001$) respectivamente, por lo que esta relación parece mantenerse estable a lo largo de todo el tiempo de seguimiento.

La ejecución del modelo de Cox ajustado por covariables en diferentes subgrupos estratificados por edad y sexo demostró la constancia de la relación negativa entre la hipercolesterolemia declarada y la mortalidad en los diferentes grupos, aunque el menor tamaño muestral de cada uno de ellos limitó la potencia estadística (Tabla 17).

Tabla 17: Mortalidad asociada a la hipercolesterolemia declarada para diferentes grupos de edad y sexo: Modelo de Cox ajustado por covariables.

Sexo	Edad	HR	IC 95%	P
Mujeres	65-74 años	0,66	0,49 - 0,88	0,005
	75-84 años	0,81	0,62 - 1,07	0,14
	≥85 años	0,73	0,42 - 1,27	0,26
Hombres	65-74 años	0,70	0,53 - 0,91	0,008
	75-84 años	0,85	0,61 - 1,17	0,32
	≥85 años	0,22	0,09 - 0,55	0,001

Se ejecutaron métodos de diagnóstico que evaluaron el cumplimiento de los supuestos del modelo de regresión de Cox por el modelo utilizado. El modelo estimado cumplía el supuesto de proporcionalidad, y había un número muy bajo de observaciones influyentes. Los resultados gráficos de estos análisis se exponen en el Anexo IV.

A partir de los resultados de este modelo de Cox es posible estimar el número necesario de sujetos a tratar (NNT) (en este estudio, sujetos a tener hipercolesterolemia) en el tiempo medio de supervivencia (9,51 años) para evitar una muerte. El NNT fue de 12 (IC 95% 9 – 20) para el conjunto de la cohorte, sin que existieran diferencias globales entre sexos (NNT = 13 para mujeres y hombres) (Tabla 18). El NNT estratificado por grupos de edad mostró una tendencia decreciente con la edad, lo que es congruente con la mayor diferencia existente entre las curvas de supervivencia y con el aumento de la incidencia de muerte que ocurren con el aumento del tiempo de seguimiento. Esta tendencia era atribuible a una disminución del NNT entre las mujeres con el aumento de la edad, mientras que el NNT entre los hombres permanecía relativamente estable entre los grupos de edad.

Tabla 18: Número necesario de sujetos a tratar (NNT) para la hipercolesterolemia declarada, global y estratificado por grupos de edad, y por sexo y grupos de edad.

	NNT	IC 95%
Global	11,6	8,4 - 19,9
Edad		
65-74 años	17,5	12,8 - 29,6
75-84 años	9,8	7,0 - 17,0
≥85 años	9,8	6,7 - 18,0
Mujeres	12,8	9,3 - 21,9
65-74 años	23,4	17,2 - 39,5
75-84 años	10,5	7,5 - 18,0
≥85 años	9,4	6,4 - 16,9
Hombres	12,4	7,7 - 36,2
65-74 años	13,9	10,1 - 23,7
75-84 años	9,25	6,6 - 16,2
≥85 años	12,2	8,0 - 23,1

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad sobre este modelo para evaluar potenciales diferencias relevantes en el efecto de la hipercolesterolemia declarada. En primer lugar se reestimó el modelo de regresión de Cox excluyendo a los 376 sujetos que recibían tratamiento farmacológico para la hipercolesterolemia en el momento del corte basal. Los sujetos en tratamiento, aunque relativamente poco representativos en esta muestra (un 8,4% de los sujetos analizados), podrían haber causado un sesgo en el diagnóstico de hipercolesterolemia o tener un riesgo diferente de mortalidad por el hecho de estar recibiendo tratamiento. Para el análisis de este modelo se eliminó la covariable tratamiento hipolipemiente para evitar la colinealidad. El HR de la hipercolesterolemia declarada era de 0,73 (IC 95% 0,64 - 0,84; $P < 0,001$).

En segundo lugar, se excluyeron del modelo completo los sujetos con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular prevalente. La hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo de recurrencia de cardiopatía isquémica e ictus. Estos sujetos podrían tener un aumento del riesgo de mortalidad asociada a la hipercolesterolemia a lo largo del seguimiento, podrían recibir más atención médica, y recibir tratamiento hipolipemiente con mayor frecuencia. Al excluirlos del análisis de supervivencia mediante el modelo de Cox (eliminando las covariables cardiopatía

isquémica e ictus), la hipercolesterolemia declarada tenía un HR = 0,74 (IC 95% 0,64 - 0,86; $P < 0,001$).

También se excluyeron del modelo los 254 sujetos con demencia prevalente en el corte basal y de los que se disponía de información sobre la hipercolesterolemia declarada (Schupf et al., 2005), de nuevo sin objetivarse una modificación relevante del HR (HR = 0,75; IC 95% 0,65 - 0,86; $P < 0,001$).

Por último, es posible que los individuos gravemente enfermos tengan niveles plasmáticos de colesterol más bajos que el resto de la población, en gran medida atribuibles a desnutrición y caquexia, lo que podría producir un sesgo a la hora de valorar el efecto de la hipercolesterolemia en la mortalidad (Newson et al., 2011). Uno de los métodos utilizados para analizar este posible efecto es la exclusión de aquellos sujetos que mueren precozmente en el seguimiento de la cohorte, que con mayor probabilidad serán los que tengan una enfermedad en fase terminal en el momento del corte basal (Akerblom et al., 2008; Newson et al., 2011; Schupf et al., 2005). Se reanalizó el modelo de riesgos proporcionales excluyendo aquellos sujetos que fallecieron antes de completar el primer año de seguimiento, obteniendo un HR para la hipercolesterolemia de 0,75 (IC 95% 0,66 - 0,86; $P < 0,001$). Las causas de muerte de los sujetos excluidos en este análisis aparecen en la Tabla 19. Para ampliar la ventana temporal de esta posible relación, dado que se ha observado que el declive de los niveles de colesterol puede comenzar 4 años antes de una muerte por cáncer (Sharp & Pocock, 1997), se excluyeron posteriormente a aquellos que fallecieron durante los primeros 5 años de seguimiento, con un HR = 0,75 (IC 95% 0,64 - 0,88; $P < 0,001$). Finalmente, se excluyeron del modelo los sujetos con enfermedades prevalentes que pudieran acortar su esperanza de vida (demencia, enfermedad de Parkinson, ictus, cardiopatía isquémica, fractura de cadera, cáncer, bronquitis crónica), que eran dependientes (FAQ de Pfeffer ≥ 6), que estaban en el tercil superior de número de fármacos consumidos o del número de comorbilidades asociadas, o que tenían mala

salud determinada de forma subjetiva. A pesar de esta selección, el HR de mortalidad global asociada a la hipercolesterolemia declarada para los “ancianos sanos” era incluso más bajo que el obtenido en el conjunto de la cohorte (HR = 0,57; IC 95% 0,43 - 0,75; $P < 0,001$).

Tabla 19: Causas de muerte de los sujetos fallecidos durante el primer año de seguimiento de la cohorte.

	N	%
Vascular	63	24,2
Ictus	24	9,2
Cardiopatía isquémica	22	8,5
Otras vascular	17	6,5
No vascular	197	75,8
Otra cardíaca	34	13,1
Demencia	15	5,8
Otra neurológica	1	0,4
Neoplasias	77	29,6
Respiratoria	13	5
Digestiva	33	12,7
Renal	13	5
Otra	11	4,2

Por tanto, ninguno de los análisis de sensibilidad realizados demostró diferencias relevantes en el HR de la asociación entre la hipercolesterolemia declarada y la mortalidad a 13 años en la cohorte.

2.6. Hipercolesterolemia declarada y mortalidad por causas específicas

De los 2.771 sujetos que fallecieron durante los 13 años de seguimiento de la cohorte, en un 24,0% la causa fundamental de la muerte fue una enfermedad vascular y en un 76,0% lo fue una enfermedad no vascular (Tabla 20). Las muertes por causa vascular fueron más frecuentes, de forma global, entre los sujetos con hipercolesterolemia que sin hipercolesterolemia (29,1% vs 22,4%; $\chi^2 = 10,6$; $P =$

0,001). También fue significativamente más frecuente entre los sujetos con hipercolesterolemia, en términos absolutos, la mortalidad por cardiopatía isquémica e ictus hemorrágico, mientras que fue menor el porcentaje de muertes por demencia y enfermedades respiratorias.

Tabla 20: Frecuencia de las causas de muerte en la cohorte, global y por hipercolesterolemia, en porcentaje sobre el total de muertes.

	Total	Hipercolesterolemia		P
		No	Sí	
Vascular	24,0	22,4	29,1	
Ictus isquémico	7,1	7,3	6,5	0,50
Ictus hemorrágico	1,1	0,8	2,0	0,03
Cardiopatía isquémica	11,3	9,8	16,0	<0,001
Otras vascular	4,5	4,4	4,7	0,82
No vascular	76,0	77,6	70,9	
Otra cardíaca	11,9	11,8	12,2	0,76
Demencia	6,6	7,4	4,1	0,01
Otra neurológica	1,5	1,6	1,4	0,89
Cáncer	24,5	24,3	25,2	0,67
Respiratoria	11,3	12,5	7,4	0,001
Digestiva	4,8	4,5	5,6	0,30
Renal	2,6	2,5	2,9	0,60
Infecciones	7,2	7,3	6,8	0,74
Otra	5,7	5,9	5,2	0,54

Las tasas ajustadas de mortalidad específicas para cada causa eran mayores para los hombres en todas las enfermedades vasculares excepto para el ictus isquémico, en el que no existían diferencias (Tabla 21). Entre las causas no vasculares de muerte, las tasas de mortalidad eran significativamente mayores entre los hombres para otras enfermedades neurológicas, neoplasias, enfermedades respiratorias, enfermedades renales e infecciones. Las mujeres tenían mayores tasas de mortalidad para otras enfermedades cardíacas. No había diferencias entre sexos en las tasas crudas para demencias, enfermedades digestivas y otras causas de muerte.

No existían diferencias significativas en las tasas de mortalidad para el conjunto de las enfermedades vasculares, la cardiopatía isquémica, el ictus hemorrágico y otras causas vasculares entre sujetos con y sin hipercolesterolemia. Los sujetos con

hipercolesterolemia tenían una menor tasa de mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica, el conjunto de enfermedades no vasculares, otras enfermedades cardíacas, demencias, neoplasias, enfermedades respiratorias, infecciones y otras enfermedades.

Tabla 21: Tasas de mortalidad (por 1.000 sujetos/año) específicas por causa de muerte, crudas y estratificadas por sexo y por hipercolesterolemia declarada.

	Total	Sexo		P	Hipercolesterolemia		P
		Mujer	Varón		No	Sí	
Vascular	13,2	11,5	15,9	<0,001	13	11,5	0,18
Ictus isquémico	3,9	4,1	3,6	0,43	4,2	2,6	0,005
Ictus hemorrágico	0,7	0,5	1	0,04	0,4	0,8	0,26
Cardiopatía isquémica	6	4,6	8	<0,001	5,7	6,3	0,42
Otras vascular	2,6	2,2	3,3	0,03	2,6	1,8	0,14
No vascular	40,8	33,2	52,6	<0,001	44,9	28	<0,001
Otra cardíaca	6,4	7,4	5	0,002	6,8	4,8	0,01
Demencia	3,6	3,9	3,3	0,37	4,3	1,6	<0,001
Otra neurológica	0,8	0,5	1,1	0,02	0,9	0,6	0,28
Neoplasias	13,1	7,8	21,5	<0,001	14,1	10	<0,001
Respiratoria	5,8	4	8,6	<0,001	7,2	2,9	<0,001
Digestiva	2,6	2,6	2,6	0,95	2,6	2,2	0,39
Renal	1,4	1,1	1,8	0,03	1,4	1,1	0,4
Infecciones	4	3	5,6	<0,001	4,2	2,7	0,01
Otra	3,1	3	3,2	0,48	3,4	2,1	0,01

Se evaluó el posible efecto del sexo y la hipercolesterolemia declarada (estratificados) sobre las tasas de mortalidad específicas (Tabla 22). En las tasas de muerte por enfermedad vascular, solo se encontraron diferencias significativas entre las mujeres, en las que la tasa de mortalidad por ictus isquémico se duplicaba en aquellas que no tenían hipercolesterolemia con respecto a las que sí. Entre las causas no vasculares de muerte, tanto en hombres como en mujeres la mayoría de las tasas eran mayores entre los sujetos sin hipercolesterolemia que entre aquellos con hipercolesterolemia, con diferencias significativas en el conjunto de causas no vasculares, otras enfermedades cardíacas (entre las mujeres), demencias, neoplasias (entre los hombres) y enfermedades respiratorias. Por tanto, una vez estratificados los datos por sexo, la hipercolesterolemia no se asociaba de forma significativa a mayores

tasas de mortalidad por ninguna de las causas analizadas, y sí se asociaba a una reducción significativa de las tasas de mortalidad por varias de las causas vasculares y no vasculares, tanto en hombres como en mujeres.

Tabla 22: Tasas crudas de mortalidad (por 1.000 sujetos/año) específicas por causa de muerte, estratificadas por sexo e hipercolesterolemia declarada.

	Mujeres		P	Hombres		P
	No hipercol	Hipercol		No hipercol	Hipercol	
Vascular	11,7	9,4	0,08	14,7	16	0,59
Ictus isquémico	4,9	2,2	<0,001	3,3	3,3	0,97
Ictus hemorrágico	0,3	0,5	0,52	0,7	1,3	0,21
Cardiopatía isquémica	4,1	5,3	0,15	7,7	8,4	0,68
Otras vascular	2,3	1,4	0,1	3	2,9	0,92
No vascular	36,8	24	<0,001	55,7	36,6	<0,001
Otra cardíaca	7,8	5,5	0,03	5,5	3,3	0,07
Demencia	4,8	1,8	<0,001	3,6	1,3	0,01
Otra neurológica	0,6	0,4	0,59	1,3	0,9	0,51
Neoplasias	8,1	6,7	0,19	21,9	16,9	0,03
Respiratoria	5,2	2,1	<0,001	9,9	4,7	<0,001
Digestiva	2,6	2,4	0,67	2,6	1,8	0,35
Renal	1,3	0,6	0,11	1,7	2,2	0,44
Infecciones	3,1	2,2	0,16	5,7	3,8	0,1
Otra	3,4	2,2	0,08	3,5	1,8	0,06

La incidencia acumulada (IA) de muerte por causa vascular a los 13,5 años de seguimiento, estimada mediante el modelo de decrementos múltiples, fue de 16,4% (IC 95% 15,0 – 17,9) y la de muerte por causa no vascular fue de 45,2% (IC 95% 42,1 – 48,6) (Tabla 23). La IA de muertes por causas vasculares fue similar entre sujetos con y sin hipercolesterolemia, mientras que la IA de muerte por causa no vascular fue menor entre los sujetos con hipercolesterolemia (Figuras 20 y 21). En el análisis de las causas específicas de muerte, solo la incidencia acumulada de muerte por cardiopatía isquémica, ictus hemorrágico y enfermedad digestiva fueron discretamente mayores entre los sujetos con hipercolesterolemia que entre los sujetos sin hipercolesterolemia. Para el resto de causas de muerte la hipercolesterolemia se asociaba a una menor IA (ictus isquémico, otras vasculares, otras cardíacas, demencia, neoplasias, respiratoria) o no existían diferencias relevantes (otras neurológicas, renal, infecciones). Los

gráficos de incidencia acumulada para muerte por las distintas causas específicas agrupados por hipercolesterolemia declarada, estimados por el modelo de decrementos múltiples, figuran en el Anexo V.

Tabla 23: Incidencia acumulada (IA) de muerte por causas específicas a los 13,5 años de seguimiento, calculada mediante el modelo de decrementos múltiples, global y estratificada por hipercolesterolemia declarada.

	Total		No hipercolesterolemia		Hipercolesterolemia	
	IA	IC 95%	IA	IC 95%	IA	IC 95%
Vascular	16,4	15,0 - 17,9	16,5	14,6 - 18,5	14,3	12,3 - 16,5
Ictus isquémico	5,5	4,4 - 6,9	6,3	4,8 - 8,3	3,4	2,5 - 4,7
Ictus hemorrágico	1,0	0,7 - 1,4	0,7	0,4 - 1,2	1,0	0,6 - 1,9
Cardiopatía isquémica	7,6	6,8 - 8,5	7,2	6,2 - 8,3	8,0	6,6 - 9,8
Otras vascular	3,3	2,8 - 4,0	3,2	2,6 - 4,0	2,5	1,7 - 3,6
No vascular	45,2	42,1 - 48,6	48,1	44,3 - 52,1	36,1	30,8 - 42,0
Otra cardíaca	10,4	6,9 - 15,5	11,8	7,2 - 19,1	6,4	5,1 - 8,0
Demencia	5,0	4,3 - 5,8	5,9	5,0 - 7,0	2,4	1,6 - 3,6
Otra neurológica	1,0	0,7 - 1,3	1,1	0,7 - 1,6	0,7	0,4 - 1,5
Neoplasias	16,6	14,8 - 18,6	17,0	15,5 - 18,5	14,8	10,4 - 20,9
Respiratoria	7,6	6,8 - 8,5	9,6	8,5 - 11,0	3,8	2,8 - 5,1
Digestiva	4,0	2,9 - 5,5	3,3	2,7 - 4,2	4,9	2,3 - 10,3
Renal	1,9	1,5 - 2,4	1,9	1,4 - 2,6	1,5	0,9 - 2,5
Infecciones	6,1	4,7 - 7,7	5,9	4,9 - 6,9	5,5	2,7 - 11,3
Otra	4,8	3,6 - 6,3	5,6	4,0 - 7,9	2,8	2,0 - 4,1

IA: Incidencia acumulada

Figura 20: Incidencia acumulada de muerte por causas vasculares, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.

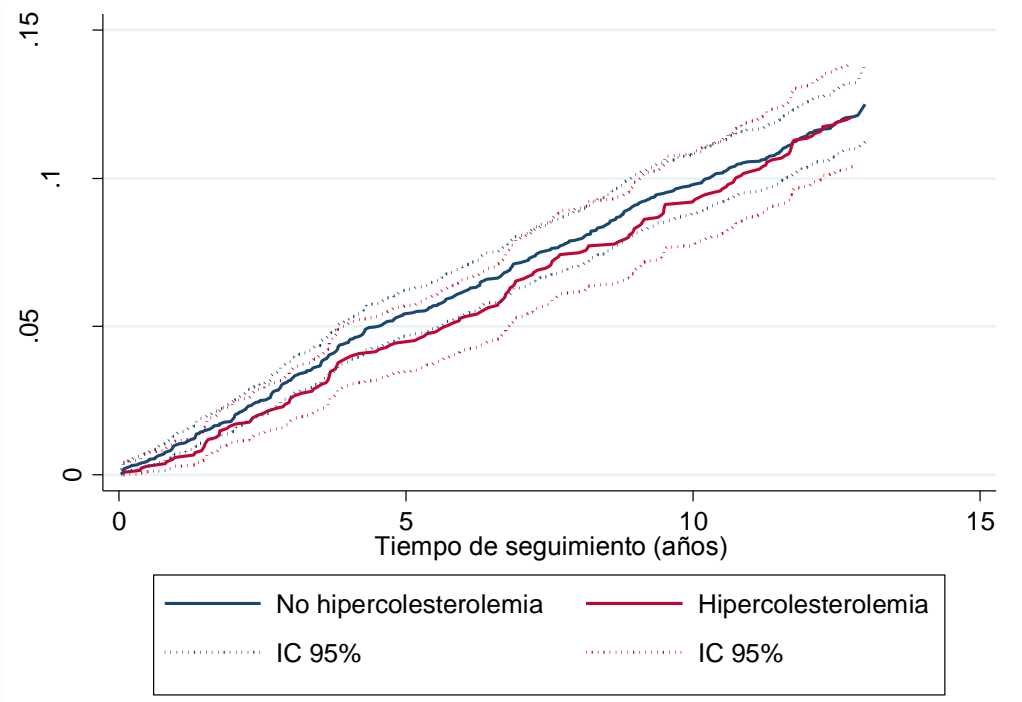
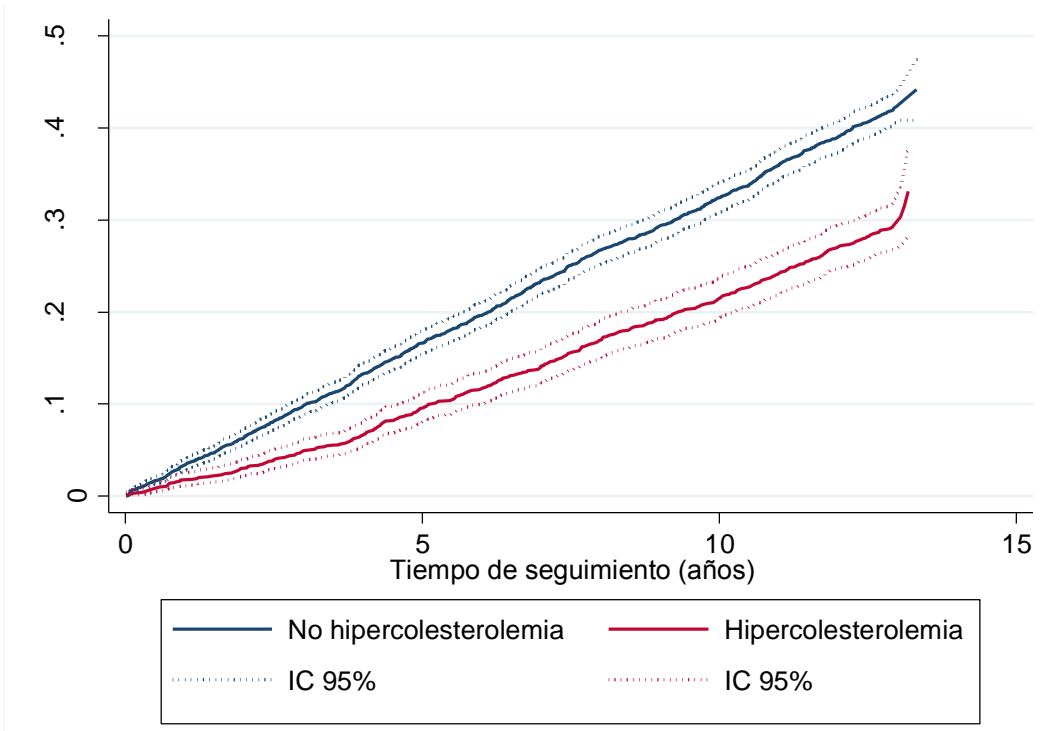


Figura 21: Incidencia acumulada de muerte por causa no vascular, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



El modelo de regresión para riesgos competitivos de Fine-Gray para evaluar la relación entre la hipercolesterolemia declarada y la mortalidad por causa vascular, ajustado por todas las covariables, mostró una ausencia de relación de la hipercolesterolemia con la mortalidad vascular de forma global (*subHazard Ratio*, SHR = 1,02; IC 95% 0,79 - 1,31; $P = 0,905$) (Tabla 24). La hipercolesterolemia sí se relacionó negativamente con la mortalidad por el conjunto de causas no vasculares, constituyendo por tanto un factor protector de mortalidad para este grupo de causas (SHR = 0,72; IC 95% 0,62 - 0,85; $P < 0,001$) (Tabla 25).

Tabla 24: Riesgo de muerte por causas vasculares: Modelo de regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos, ajustado por covariables.

	SHR	IC 95%	P
Sexo			
Mujer	-	-	-
Hombre	1,60	1,19 - 2,15	0,002
Edad			
65-74 años	-	-	-
75-84 años	2,02	1,60 - 2,54	<0,001
≥85 años	3,78	2,75 - 5,21	<0,001
Salud subjetiva			
Buena/muy buena	-	-	-
Regular	1,01	0,79 - 1,29	0,958
Mala/muy mala	1,48	1,08 - 2,01	0,014
Discapacidad	1,61	1,20 - 2,17	0,002
Hipertensión arterial	1,29	1,03 - 1,63	0,028
Diabetes mellitus	1,80	1,43 - 2,26	<0,001
Hipercolesterolemia	1,02	0,79 - 1,31	0,905
Hipolipemiantes	1,10	0,73 - 1,66	0,641
Consumo habitual de alcohol			
Nunca	-	-	-
Previo	0,98	0,75 - 1,27	0,868
Actual	0,76	0,57 - 0,999	0,049
Consumo de tabaco			
Nunca	-	-	-
Previo	0,95	0,68 - 1,31	0,745
Actual	1,23	0,82 - 1,84	0,319
IMC			
<18,5 (infrapeso)	0,82	0,38 - 1,80	0,624
18,5-24,9 (normopeso)	-	-	-
25-29,9 (sobrepeso)	0,99	0,78 - 1,26	0,957
≥30 (obesidad)	0,96	0,73 - 1,27	0,780
Comorbilidades			
0-1	-	-	-
2 ó 3	0,95	0,70 - 1,29	0,746
≥4	1,14	0,82 - 1,58	0,442
Número de fármacos			
0	-	-	-
1 a 3	1,30	0,88 - 1,90	0,182
≥4	1,55	0,99 - 2,39	0,050
Bronquitis crónica	0,86	0,66 - 1,16	0,358
Cáncer	0,60	0,38 - 0,96	0,035
Fractura de cadera	1,22	0,79 - 1,89	0,361
Enfermedad cerebrovascular			
No	-	-	-
AIT	1,57	0,88 - 2,80	0,126
Ictus	1,98	1,32 - 2,98	0,001
Cardiopatía isquémica	2,18	1,58 - 3,02	<0,001
Demencia	0,87	0,55 - 1,37	0,541
Enfermedad de Parkinson	1,11	0,59 - 2,08	0,744

Los guiones indican la categoría de referencia.

Tabla 25: Riesgo de muerte por causas no vasculares: Modelo de regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos, ajustado por covariables.

	SHR	IC 95%	P
Sexo			
Mujer	-	-	-
Hombre	1,58	1,32 - 1,89	<0,001
Edad			
65-74 años	-	-	-
75-84 años	2,22	1,95 - 2,52	<0,001
≥85 años	2,39	1,91 - 2,99	<0,001
Salud subjetiva			
Buena/muy buena	-	-	-
Regular	1,23	1,08 - 1,40	0,002
Mala/muy mala	1,16	0,95 - 1,43	0,141
Discapacidad	1,19	0,97 - 1,47	0,093
Hipertensión arterial	1,17	1,03 - 1,32	0,017
Diabetes mellitus	1,13	0,96 - 1,32	0,131
Hipercolesterolemia	0,72	0,62 - 0,85	<0,001
Hipolipemiantes	1,06	0,82 - 1,37	0,629
Consumo habitual de alcohol			
Nunca	-	-	-
Previo	1,19	1,01 - 1,41	0,043
Actual	1,04	0,89 - 1,21	0,619
Consumo de tabaco			
Nunca	-	-	-
Previo	1,09	0,92 - 1,30	0,324
Actual	1,36	1,11 - 1,67	0,003
IMC			
<18,5 (infrapeso)	1,42	0,94 - 2,13	0,094
18,5-24,9 (normopeso)	-	-	-
25-29,9 (sobrepeso)	0,80	0,70 - 0,91	0,001
≥30 (obesidad)	0,89	0,76 - 1,04	0,146
Comorbilidades			
0-1	-	-	-
2 ó 3	1,15	0,98 - 1,35	0,089
≥4	1,03	0,86 - 1,23	0,779
Número de fármacos			
0	-	-	-
1 a 3	1,21	1,02 - 1,45	0,032
≥4	1,44	0,16 - 1,79	0,001
Bronquitis crónica	1,36	1,16 - 1,58	<0,001
Cáncer	1,36	1,08 - 1,71	0,008
Fractura de cadera	1,35	1,01 - 1,81	0,046
Enfermedad cerebrovascular			
No	-	-	-
AIT	0,70	0,42 - 1,16	0,171
Ictus	0,55	0,38 - 0,79	0,001
Cardiopatía isquémica	0,74	0,55 - 0,98	0,035
Demencia	1,93	1,40 - 2,67	<0,001
Enfermedad de Parkinson	1,56	1,08 - 2,25	0,018

Los guiones indican la categoría de referencia.

La Tabla 26 muestra los resultados del modelo de regresión para riesgos competitivos de Fine-Gray para evaluar la relación entre la hipercolesterolemia declarada y cada una de las causas específicas de muerte. Una vez ajustada la relación por el resto de covariables, la hipercolesterolemia declarada solo alcanzó la significación estadística en su relación con la disminución de la mortalidad por causas respiratorias (SHR = 0,59; $P = 0,006$), aunque también mostró una tendencia a la relación negativa con la mortalidad por ictus (SHR = 0,64; $P = 0,075$), demencia (SHR = 0,63; $P = 0,145$) y por otras causas (SHR = 0,59; $P = 0,054$). La mayoría de los análisis de riesgos competitivos para las causas no vasculares individuales arrojaron SHR por debajo de la unidad, sugiriendo una tendencia a la relación negativa con la hipercolesterolemia declarada.

Tabla 26: Riesgo de muerte asociado a la hipercolesterolemia declarada para las causas específicas de mortalidad de la cohorte: Modelo de regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos.

	SHR	IC 95%	P
Vascular	1,02	0,79 - 1,31	0,905
Ictus isquémico	0,54	0,31 - 0,94	0,030
Ictus hemorrágico	1,47	0,47 - 4,61	0,509
Cardiopatía isquémica	1,39	0,98 - 1,97	0,063
Otras vascular	0,89	0,48 - 1,66	0,717
No vascular	0,72	0,62 - 0,85	<0,001
Otra cardíaca	0,81	0,54 - 1,21	0,300
Demencia	0,62	0,33 - 1,15	0,129
Otra neurológica	1,08	0,38 - 3,11	0,883
Neoplasias	0,94	0,73 - 1,21	0,651
Respiratoria	0,50	0,32 - 0,79	0,003
Digestiva	0,67	0,36 - 1,26	0,215
Renal	0,73	0,30 - 1,80	0,497
Infecciones	0,80	0,48 - 1,34	0,403
Otra	0,61	0,34 - 1,11	0,110

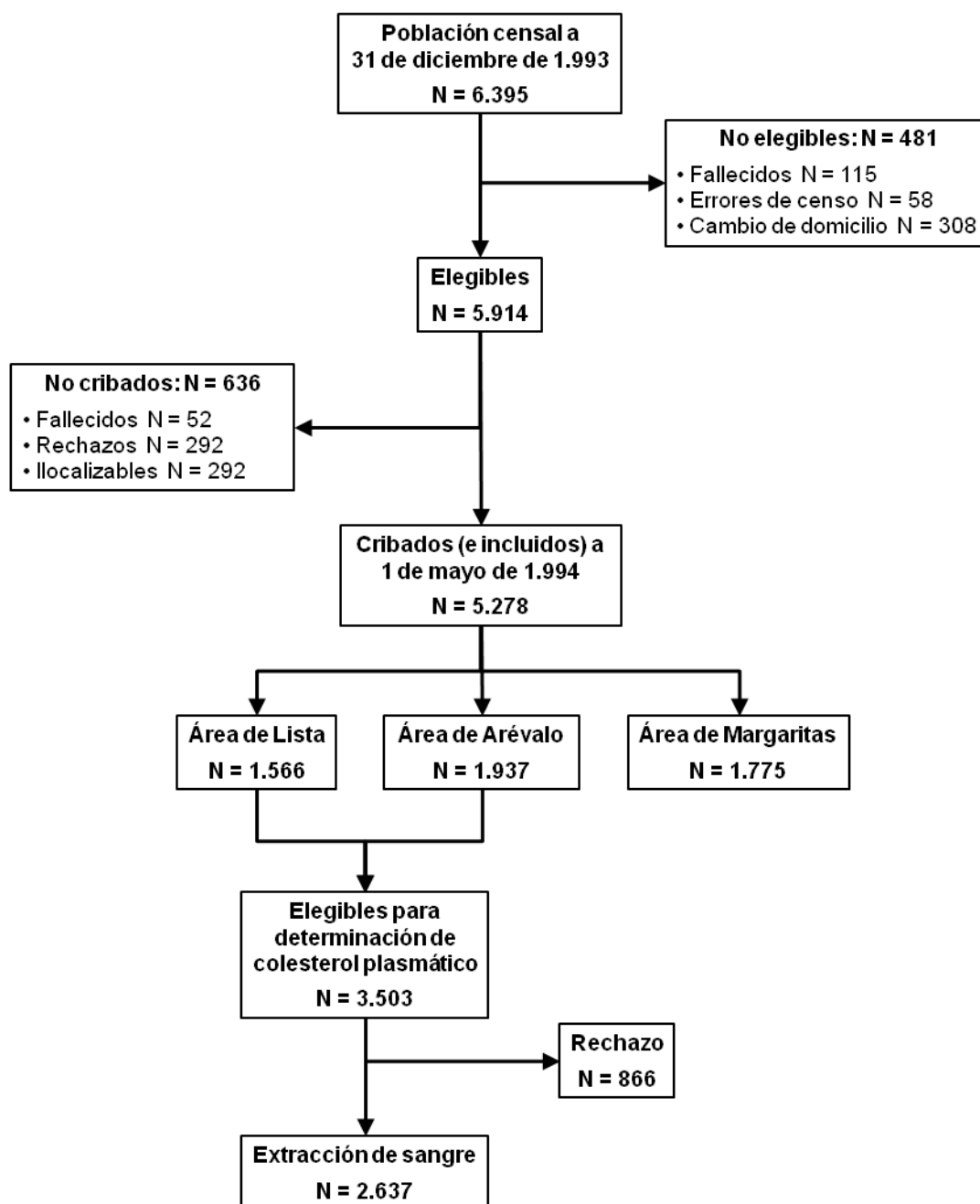
3. Niveles plasmáticos de colesterol en la cohorte

3.1. El colesterol plasmático en la cohorte NEDICES

Teniendo en cuenta las limitaciones en la fiabilidad y la validez de la hipercolesterolemia declarada que se demostraron en la Fase 1, su capacidad para reflejar la verdadera situación de los sujetos con respecto a sus niveles plasmáticos de colesterol podría no ser adecuada para obtener conclusiones robustas acerca de su relación con la mortalidad global y por causas específicas. Por este motivo, y con el objetivo de corroborar los hallazgos obtenidos en la relación entre la hipercolesterolemia declarada y la mortalidad de la cohorte, se llevaron a cabo los principales análisis de mortalidad utilizando los datos de los niveles de colesterol plasmático en lugar de la hipercolesterolemia declarada.

En el corte basal se ofreció la posibilidad de obtener muestras de sangre periférica para su análisis a los ciudadanos de las áreas de Lista y Arévalo incluidos en la cohorte. En total, 2.637 de los 3.503 sujetos aceptaron (75,3%) y sus niveles plasmáticos de colesterol fueron determinados (Figura 22). Entre los 866 sujetos que no recibieron la extracción de sangre había 508 mujeres (el 25,7% de las mujeres de las dos áreas participantes) y 358 hombres (el 23,5% de los hombres seleccionables) ($\chi^2 = 2,25$; $P = 0,11$).

Figura 22: Diagrama de flujo del estudio de los niveles plasmáticos de colesterol.



Los valores medianos de colesterol plasmático eran significativamente menores en los hombres que en las mujeres para todos los grupos de edad, y existía una tendencia de las medianas a disminuir con el aumento de la edad, tanto en la muestra completa como estratificada por sexos (Tabla 27).

Tabla 27: Valores de colesterol plasmático de la cohorte, agrupados por sexo y edad.

Edad	Total		Mujeres		Hombres		z	P*
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ		
65-74	210	181 - 243	220	190 - 252	199	171 - 228	9,01	<0,001
75-84	198	172 - 231	210	185 - 241	186	162 - 217	8,07	<0,001
≥85	193	165 - 222	201	170 - 228	179	157 - 211	3,44	<0,001
τ_B	-0,100		-0,100		-0,121			
P**	<0,001		<0,001		<0,001			

P*: Prueba de significación para las filas, U de Mann-Whitney por sexo.

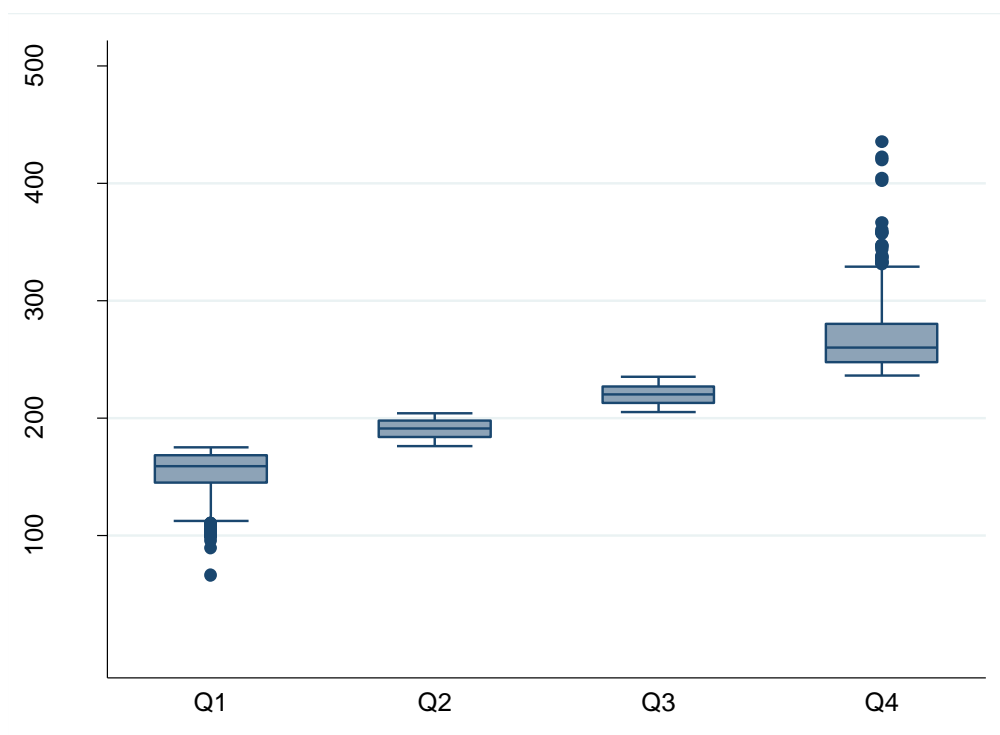
P**: Prueba de significación para las columnas, prueba de tendencia de Jonckheere-Terpstra por grupos de edad.

Los valores de colesterol plasmático no seguían una distribución Normal (test de Shapiro-Wilks, $z = 7,27$; $P < 0,001$), por lo que fueron categorizados en cuartiles para su análisis (Tabla 28 y Figura 23).

Tabla 28: Descripción de los cuartiles de los niveles de colesterol total plasmático.

	N (%)	Mediana	RIQ	Rango
Primer cuartil (Q1)	654 (24,8)	159	145 - 168	66 - 175
Segundo cuartil (Q2)	661 (25,1)	191	184 - 198	176 - 204
Tercer cuartil (Q3)	641 (24,3)	220	212 - 227	205 - 235
Cuarto cuartil (Q4)	681 (25,8)	260	247 - 280	236 - 435

Figura 23: Diagrama de cajas de los niveles de colesterol plasmático, categorizados en cuartiles.



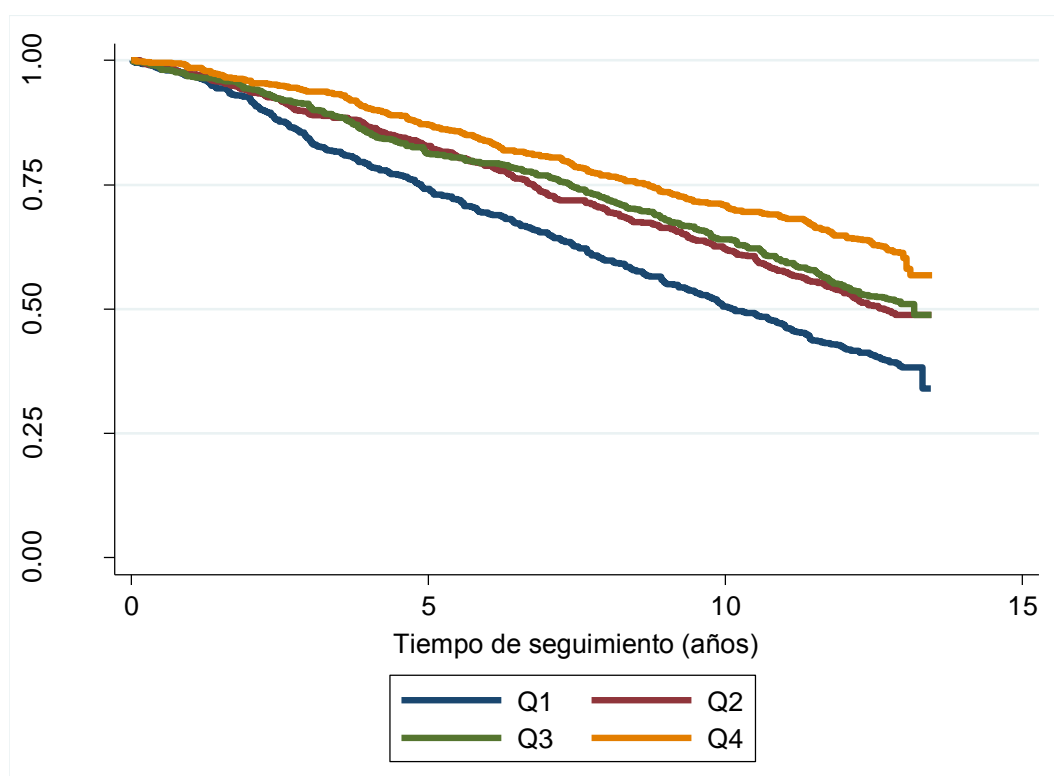
De los 2.637 sujetos con niveles de colesterol plasmáticos disponibles, 2.612 habían respondido a la pregunta del cuestionario acerca de la hipercolesterolemia declarada. En total, 1.427 sujetos (54,6%) tenían niveles de colesterol total en plasma ≥ 200 mg/dl, de los que solamente 544 (el 38,1%) se declararon hipercolesterolémicos o estaban en tratamiento hipolipemiante. Solo 51 de los 245 sujetos (20,8%) en tratamiento farmacológico en esta muestra tenían niveles plasmáticos de colesterol total < 200 mg/dl a pesar del tratamiento.

3.2. Colesterol plasmático y mortalidad global

La IA de muerte al final del seguimiento fue de 66,0% (IC 95% 57,4 – 74,3) entre los sujetos del Q1; de 51,2% (IC 95% 47,4 – 55,1) en el Q2; del 51,2% (IC 95% 45,7 – 57,0) para el Q3; y de 43,2% (IC 95% 38,0 – 48,8) para los sujetos del Q4

(Figura 24). La prueba *Log-Rank* de tendencia para la comparación de la probabilidad de supervivencia de cada cuartil confirmó que las diferencias entre ellos eran significativas y que tenían una tendencia al cambio entre grupos contiguos ($\chi^2 = 70,8$; $P < 0,001$).

Figura 24: Función de supervivencia estimada por el método de Kaplan-Meier para los cuartiles de colesterol plasmático.



Las tasas de mortalidad global fueron significativamente mayores en los primeros cuartiles para todos los sujetos así como para mujeres y hombres por separado (Tabla 29). Dentro de cada cuartil, en todos ellos los hombres tenían tasas de mortalidad más altas que las mujeres.

Tabla 29: Tasas de mortalidad global y estratificadas por sexos para cada cuartil de colesterol plasmático.

Colesterol	Total		Mujeres		Hombres		χ^2	P*
	Tasa	IC 95%	Tasa	IC 95%	Tasa	IC 95%		
Q1	69,6	63,1- 76,7	50,96	42,9 - 60,5	84,4	74,9 - 95,1	25,5	<0,001
Q2	51,7	46,5 - 57,6	45	38,4 - 52,7	59,4	51,3 - 68,7	7,1	0,008
Q3	49	43,8 - 54,7	43,5	37,5 - 50,4	58,3	59,4 - 68,9	7,5	0,006
Q4	36,7	32,6 - 41,4	29,7	25,4 - 34,7	56,1	46,5 - 67,8	30,5	<0,001
χ^2 P**	70,8 <0,001		23,9 <0,001		18,48 <0,001			

P*: Resultado de la prueba de significación para las filas, Log-Rank por sexos. P**: Resultado de la prueba de significación para las filas, Log-Rank de tendencia total y estratificado por sexo.

Para profundizar en esta relación, se analizaron las diferencias entre las tasas de mortalidad estratificadas por sexo y grupos de edad (Tabla 30). Tanto entre las mujeres como entre los hombres, las diferencias en las tasas de mortalidad de los cuartiles examinadas mediante el método *Log-Rank* de tendencia fueron significativas solamente en los grupos de edad de 65-74 años. En los grupos de 75-84 años y de ≥ 85 años no existían diferencias significativas.

Tabla 30: Tasas de mortalidad estratificadas por sexo y grupo de edad, para cada cuartil de los niveles colesterol plasmático.

Sexo	Edad	Q1		Q2		Q3		Q4		χ^2	P
		Tasa	IC 95%	Tasa	IC 95%	Tasa	IC 95%	Tasa	IC 95%		
Mujer	65-74	25,2	18,4 - 34,7	24,3	18,4 - 32,0	25,6	20,2 - 32,4	15,5	12,0 - 20,1	6,69	0,01
	75-84	65,9	50,6 - 85,8	63,5	50,4 - 80,0	66,1	52,6 - 83,0	57,2	45,6 - 71,7	0,6	0,44
	≥ 85	176,4	127,8 - 243,5	130,9	93,0 - 184,1	142,6	100,8 - 201,6	126,1	83,8 - 189,7	1,87	0,17
Varón	65-74	55,4	46,1 - 66,7	44,5	36,2 - 54,7	42,7	33,9 - 53,8	42,7	33,5 - 54,3	3,65	0,06
	75-84	121,9	102,0 - 145,7	78,6	62,3 - 99,2	85	64,2 - 112,5	108,2	78,0 - 150,0	2,73	0,1
	≥ 85	192	139,7 - 263,9	148,5	96,8 - 227,8	162	100,7 - 260,5	132,5	59,5 - 294,9	1,28	0,26

La razón de tasas (HR) no ajustada para los cuartiles de colesterol plasmático, con el Q1 como categoría de referencia, confirmó la existencia de una relación inversa entre el aumento de los niveles de colesterol y el riesgo de muerte para todos los cuartiles, siendo mayor la relación en el Q4, con respecto al Q1 (Tabla 31).

Tabla 31: Razón de tasas de mortalidad global asociada a los niveles de colesterol plasmático, no ajustada.

	HR	IC 95%	P
Q1	-	-	-
Q2	0,73	0,63 - 0,84	<0,001
Q3	0,69	0,59 - 0,80	<0,001
Q4	0,51	0,44 - 0,60	<0,001

Los guiones indican la categoría de referencia.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por todas las covariables previamente utilizadas demostró la persistencia de dicha relación, alcanzando la significación estadística para los cuartiles Q2 y Q4 (Tabla 32 y Figura 25).

Figura 25: Función de supervivencia estimada por cuartiles de colesterol plasmático con el modelo de regresión de Cox ajustado.

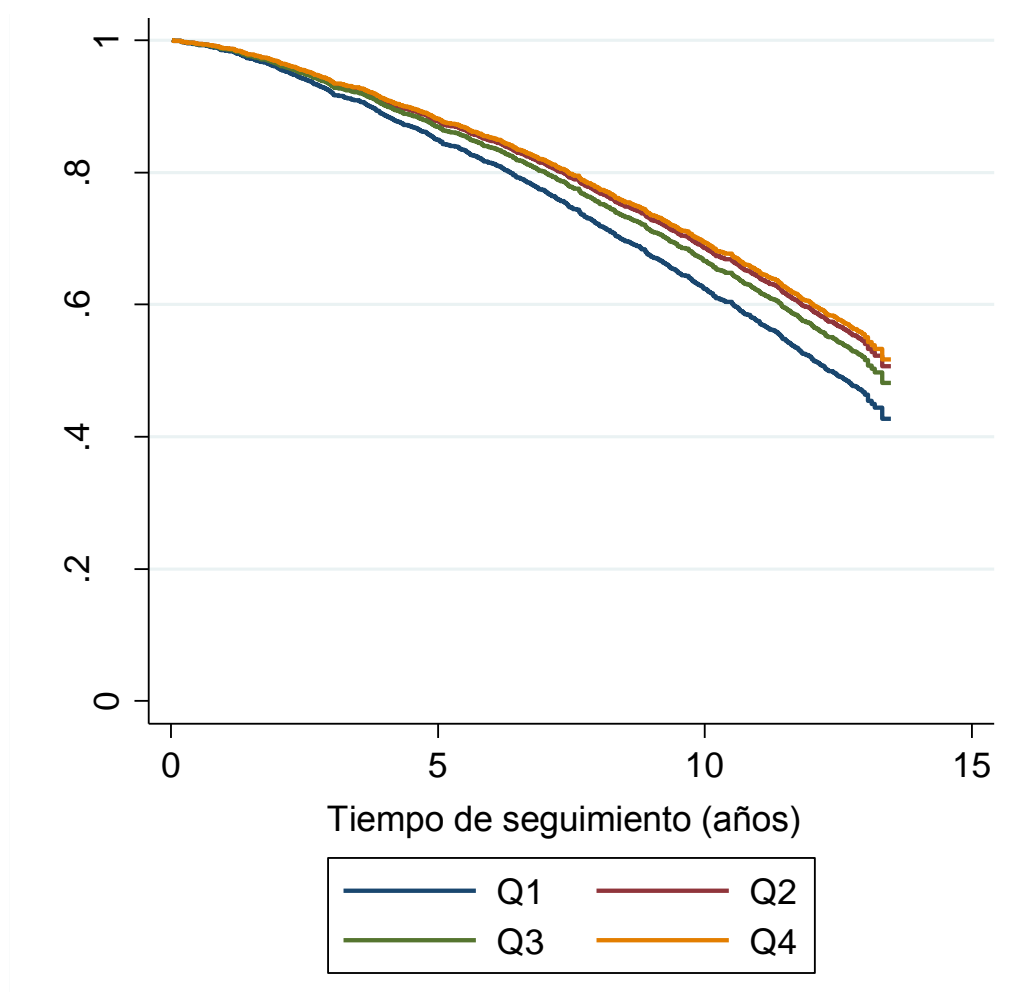


Tabla 32: Razón de tasas para la mortalidad por cuartiles de colesterol plasmático:**Modelo de regresión de Cox ajustado por covariables.**

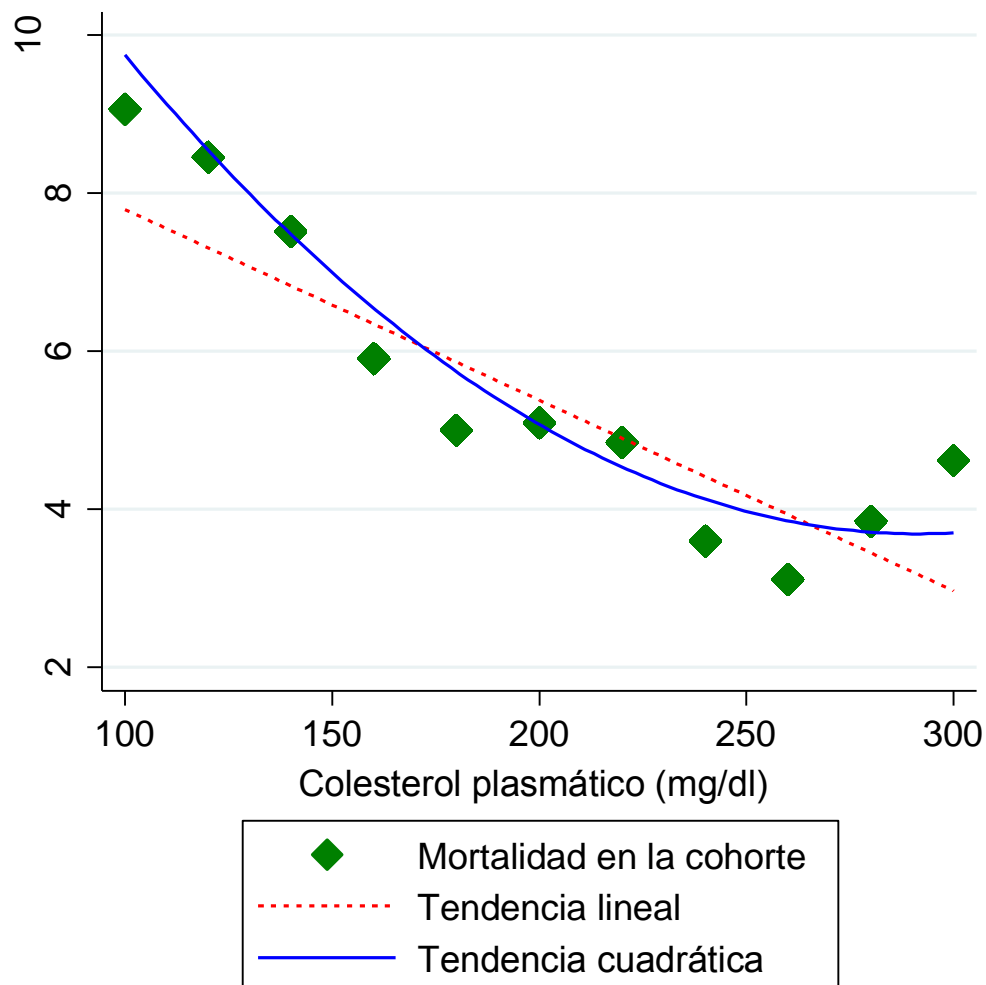
	HR	IC 95%	P
Sexo			
Mujer	-	-	-
Hombre	1,10	1,52 - 2,15	<0,001
Edad			
65-74 años	-	-	-
75-84 años	2,39	2,10 - 2,71	<0,001
≥85 años	4,26	3,52 - 5,16	<0,001
Salud subjetiva			
Buena/muy buena	-	-	-
Regular	1,22	1,06 - 1,39	0,005
Mala/muy mala	1,35	1,12 - 1,62	0,001
Discapacidad	1,74	1,45 - 2,08	<0,001
Hipertensión arterial	1,23	1,09 - 1,40	0,001
Diabetes mellitus	1,46	1,26 - 1,70	<0,001
Colesterol plasmático			
Q1 (66 - 175 mg/dl)	-	-	-
Q2 (176 - 204 mg/dl)	0,80	0,69 - 0,93	0,004
Q3 (205 - 235 mg/dl)	0,86	0,73 - 1,01	0,064
Q4 (236 - 435 mg/dl)	0,77	0,65 - 0,92	0,003
Hipolipemiantes	0,94	0,76 - 1,17	0,592
Consumo habitual de alcohol			
Nunca	-	-	-
Previo	1,11	0,94 - 1,31	0,204
Actual	1,03	0,88 - 1,20	0,701
Consumo de tabaco			
Nunca	-	-	-
Previo	1,15	0,96 - 1,36	0,123
Actual	1,30	1,05 - 1,60	0,013
IMC			
<18,5 (infrapeso)	1,54	1,03 - 2,28	0,033
18,5-24,9 (normopeso)	-	-	-
25-29,9 (sobrepeso)	0,83	0,72 - 0,94	0,005
≥30 (obesidad)	0,88	0,75 - 1,02	0,094
Comorbilidades			
0-1	-	-	-
2 ó 3	1,09	0,92 - 1,28	0,316
≥4	1,13	0,95 - 1,36	0,169
Número de fármacos			
0	-	-	-
1 a 3	1,30	1,07 - 1,57	0,008
≥4	1,54	1,23 - 1,93	<0,001
Bronquitis crónica	1,34	1,15 - 1,56	<0,001
Cáncer	1,03	0,83 - 1,28	0,797
Fractura de cadera	1,20	0,91 - 1,59	0,190
Enfermedad cerebrovascular			
No	-	-	-
AIT	1,05	0,68 - 1,64	0,814
Ictus	0,78	0,57 - 1,06	0,107
Cardiopatía isquémica	1,26	1,02 - 1,57	0,035
Demencia	2,00	1,52 - 2,63	<0,001
Enfermedad de Parkinson	1,48	1,04 - 2,11	0,029

La inclusión de las interacciones de los cuartiles de los niveles plasmáticos de hipercolesterolemia con cada una de las demás covariables no fue significativa en la prueba global de significación (*likelihood ratio* = 105,6; $P = 0,06$), por lo que no fueron incluidas en el modelo.

Los análisis realizados tras la ejecución del modelo confirmaron que no se vulneraba el supuesto de proporcionalidad y que existían pocas observaciones influyentes analizando de forma conjunta todos los posibles predictores incluidos en el modelo (Anexo VI).

La representación gráfica de la mortalidad cruda en función de la colesterolemia confirmó la existencia de una relación no lineal, en la que la mayor mortalidad aparecía en valores bajos de colesterol, descendía en valores intermedios y volvía a ascender en valores altos, configurando la relación ya descrita de forma casi uniforme en forma de “J invertida” entre niveles de colesterol y riesgo de muerte (Figura 26). Debido a la complejidad de la relación entre colesterol y mortalidad, la función cuadrática de los niveles plasmáticos de colesterol (colesterol^2) se introdujo como una variable de control adicional junto con la concentración plasmática de colesterol en mg/dl como variable continua (no categorizada en cuartiles). La tendencia lineal del colesterol seguía siendo significativa e inversa con el riesgo de muerte en el modelo completamente ajustado (HR de colesterol = 0,988; IC 95% 0,981 – 0,995; $P = 0,001$), mientras que la función cuadrática del colesterol tenía una relación significativa y positiva (HR de $\text{colesterol}^2 = 1,000$; IC 95% 1,000 – 1,001; $P = 0,004$).

Figura 26: Distribución de la mortalidad para los diferentes valores de colesterol plasmático (verde), y representación de las tendencias lineal (rojo) y cuadrática (azul) de la relación.



La mortalidad global a los 5 años asociada a los cuartiles de colesterol plasmático tenía una tendencia a disminuir en los cuartiles Q2 a Q4 con respecto al Q1 de referencia (para Q2, HR = 0,80, IC 95% 0,61 – 1,04, $P = 0,09$; para Q3, HR = 0,96, IC 95% 0,73 – 1,25, $P = 0,74$; para Q4, HR = 0,77, IC 95% 0,57 – 1,04, $P = 0,09$). Los resultados a 10 años eran similares pero alcanzaban la significación estadística (para Q2, HR = 0,79, IC 95% 0,66 – 0,95, $P = 0,01$; para Q3, HR = 0,84, IC 95% 0,70 – 1,01, $P = 0,06$; para Q4, HR = 0,78, IC 95% 0,64 – 0,95, $P = 0,01$).

Adicionalmente, se reanalizó el modelo estratificando por sexos, dada la diferencia de niveles plasmáticos de colesterol entre hombres y mujeres. Existía una relación persistente entre el colesterol plasmático y la mortalidad únicamente para los varones. Con respecto al Q1 de referencia, para los varones:

- Q2: HR = 0,70; IC 95% 0,57 – 0,86; $P = 0,001$.

- Q3: HR = 0,72; IC 95% 0,58 – 0,90; $P = 0,004$.

- Q4: HR = 0,81; IC 95% 0,64 – 1,03; $P = 0,09$.

Mientras que para las mujeres:

- Q2: HR = 1,01; IC 95% 0,78 – 1,30; $P = 0,94$.

- Q3: HR = 1,11; IC 95% 0,86 – 1,42; $P = 0,43$.

- Q4: HR = 0,86; IC 95% 0,67 – 1,12; $P = 0,26$.

Por grupos de edad, la relación era más intensa y alcanzaba la significación entre los sujetos de 65-74 años (Q2, HR = 0,80, IC 95% 0,62 – 1,01, $P = 0,06$; para Q3, HR = 0,78, IC 95% 0,61 – 1,00, $P = 0,05$; para Q4, HR = 0,66, IC 95% 0,51 – 0,85, $P = 0,01$). En el grupo de sujetos de 75-84 años los HR fueron: Q2, HR = 0,81 (IC 95% 0,64 – 1,02; $P = 0,07$); Q3, HR = 0,97 (IC 95% 0,75 – 1,25; $P = 0,80$); Q4, HR = 0,94 (IC 95% 0,72 – 1,23; $P = 0,63$). Y en el grupo de edad de ≥ 85 años fueron: Q2, HR = 0,74 (IC 95% 0,49 – 1,13; $P = 0,17$); Q3, HR = 0,96 (IC 95% 0,62 – 1,48; $P = 0,85$); Q4, HR = 0,60 (IC 95% 0,37 – 0,99; $P = 0,049$).

Los análisis de sensibilidad demostraron resultados similares a los obtenidos con la hipercolesterolemia declarada. No se observaba un cambio relevante en los HR de los cuartiles de colesterol plasmático al excluir:

- A los sujetos tratados con fármacos hipolipemiantes (Q2, HR = 0,79, IC 95% 0,68 – 0,93; $P = 0,003$; Q3, HR = 0,86, IC 95% 0,73 – 1,01; $P = 0,07$; y Q4, HR = 0,70, IC 95% 0,59 – 0,84; $P < 0,001$).

- A los sujetos con ictus o cardiopatía isquémica prevalentes (Q2, HR = 0,81, IC 95% 0,69 – 0,95; $P = 0,01$; Q3, HR = 0,84, IC 95% 0,71 – 1,00; $P = 0,05$; y Q4, HR = 0,74, IC 95% 0,61 – 0,88; $P = 0,001$).

- A los sujetos con demencia (Q2, HR = 0,79, IC 95% 0,67 – 0,92; $P = 0,003$; Q3, HR = 0,84, IC 95% 0,71 – 0,99; $P = 0,04$; y Q4, HR = 0,76, IC 95% 0,63 – 0,90; $P = 0,002$).

- A los sujetos que fallecieron durante el primer año de seguimiento, (Q2, HR = 0,79, IC 95% 0,67 – 0,92; $P = 0,003$; Q3, HR = 0,84, IC 95% 0,71 – 0,99; $P = 0,04$; y Q4, HR = 0,76, IC 95% 0,64 – 0,91; $P = 0,002$).

- A los fallecidos en los primeros 5 años de seguimiento (Q2, HR = 0,79, IC 95% 0,66 – 0,96; $P = 0,01$; Q3, HR = 0,81, IC 95% 0,66 – 0,99; $P = 0,04$; y Q4, HR = 0,73, IC 95% 0,594 – 0,90; $P = 0,003$).

Al excluir a los sujetos con alguno de los factores de fragilidad previamente mencionados en el corte basal sí existía una atenuación de la relación entre los niveles plasmáticos de colesterol y el riesgo de muerte descrito en el global de la cohorte (Q2, HR = 0,94, IC 95% 0,71 – 1,24; $P = 0,65$; Q3, HR = 0,92, IC 95% 0,67 – 1,26; $P = 0,61$; y Q4, HR = 0,74, IC 95% 0,54 – 1,01; $P = 0,06$), aunque la muestra incluida en el análisis era la mitad que la inicial.

3.3. Colesterol plasmático y mortalidad por causas específicas

Una cuarta parte de los sujetos en los que se analizó el colesterol plasmático fallecieron de causa vascular (Tabla 33). De forma conjunta, no existían diferencias significativas para la distribución de frecuencias de las muertes vasculares y no

vasculares entre los diferentes cuartiles de colesterol ($\chi^2 = 5,16$; $P = 0,16$). Dentro de las causas específicas de muerte, en el Q4 había una mayor frecuencia de muertes por cardiopatía isquémica y otras causas, y una menor frecuencia de muertes por otras causas vasculares, por causa respiratoria y por infecciones. En el resto de causas específicas no se observaron diferencias significativas entre sus frecuencias.

Tabla 33: Frecuencia de muerte por causas específicas y cuartil de colesterol plasmático, en porcentaje sobre el total.

	Total	Colesterol plasmático				P
		Q1	Q2	Q3	Q4	
Vascular	25	22	26,8	23,7	29,1	
Ictus isquémico	7,8	7,0	6,9	9,9	7,9	0,43
Ictus hemorrágico	1,2	1,3	1,2	1,0	1,5	0,95
Cardiopatía isquémica	11,5	9,2	11,6	9,6	17	0,01
Otras vascular	4,5	4,5	7,1	3,2	2,6	0,03
No vascular	75	78,1	73,2	76,3	70,9	
Otra cardiaca	12,0	10,7	11,0	12,2	15,1	0,34
Demencia	5,5	5,2	6,6	5,5	4,5	0,74
Otra neurológica	1,2	1,8	0,6	0,3	2,3	0,09
Neoplasias	24,5	24,9	22	29,2	21,5	0,11
Respiratoria	11,3	13,7	13,1	10,3	6,8	0,03
Digestiva	4,8	4,7	4,2	5,8	4,5	0,81
Renal	3,0	2,7	3,6	2,9	2,6	0,90
Infecciones	7,2	10,0	8,0	4,8	4,5	0,02
Otra	5,5	4,2	4,2	5,5	9,1	0,03

Comparadas mediante el método *Log-Rank* de tendencia, las tasas ajustadas de mortalidad vascular eran menores en los últimos cuartiles entre las mujeres ($P = 0,03$), aunque no se encontraron diferencias significativas para los hombres. Las tasas de mortalidad no vascular eran significativamente menores entre los cuartiles más altos para ambos sexos (Tabla 34). Las causas específicas de muerte entre las mujeres en las que se demostraron diferencias significativas entre los cuartiles (con menor mortalidad con el aumento del colesterol plasmático) fueron: otras causas vasculares, otras causas cardíacas, la demencia, las causas respiratorias, las causas digestivas y las infecciones. Entre los hombres, no se observaron diferencias

significativas en ninguna de las causas específicas de mortalidad vascular, pero las tasas eran significativamente menores en los últimos cuartiles para las causas respiratorias de muerte y las infecciones, y existía una tendencia no significativa para la demencia, otras causas neurológicas y las neoplasias.

Tabla 34: Tasas de mortalidad global, y estratificadas por sexo y cuartiles de colesterol plasmático.

	Total	Mujeres				P	Hombres				P
		Q1	Q2	Q3	Q4		Q1	Q2	Q3	Q4	
Vascular	13,2	12,2	13,6	8,7	8,7	0,03	17,8	14,1	16,5	16,1	0,67
Ictus isquémico	3,9	4,7	4,6	4,2	2,6	0,09	5,0	2,3	5,9	3,6	0,90
Ictus hemorrágico	0,7	-	0,9	0,5	0,4	0,89	1,6	0,3	0,4	1,0	0,44
Cardiopatía isquémica	6,0	4,3	5,5	2,7	5,1	0,96	8,1	6,6	8,0	9,4	0,66
Otras vascular	2,6	3,1	2,6	1,2	0,6	0,003	3,1	4,9	2,1	2,1	0,26
No vascular	40,8	38,9	31,3	34,7	21	<0,001	66,6	45,3	41,8	40	<0,001
Otra cardíaca	6,4	9,0	7,5	7,0	5,3	0,045	6,2	3,6	4,2	6,2	0,83
Demencia	3,6	3,5	4,1	3,0	1,7	0,047	3,7	2,6	2,1	1,6	0,09
Otra neurológica	0,8	-	0,3	0,2	0,8	0,12	2,2	0,3	-	1,0	0,09
Neoplasias	13,1	7,8	6,7	11,2	4,3	0,14	24,9	16,7	19,4	17,7	0,08
Respiratoria	5,8	5,1	5,8	4,2	1,9	0,005	13,1	7,9	6,3	4,2	<0,001
Digestiva	2,6	3,9	2,3	2,7	1,3	0,03	2,8	2,0	3,0	2,6	0,96
Renal	1,4	1,6	0,9	1,5	0,9	0,61	2,2	3,0	1,3	1,0	0,22
Infecciones	4,0	4,3	2,3	1,7	1,5	0,02	9,0	6,2	3,4	2,1	<0,001
Otra	3,6	4,3	2,0	3,2	3,4	0,88	3,7	4,6	3,0	3,6	0,64

Se pudieron estimar modelos de regresión de riesgos competitivos para los cuartiles de colesterol plasmático solamente para aquellas causas de muerte más frecuentes (Tabla 35). No existieron diferencias significativas para el conjunto de las causas vasculares de mortalidad, mientras que para las causas no vasculares había una reducción de la mortalidad en los cuartiles Q2, Q3 y Q4. Por causas específicas, el Q4 alcanzó reducciones significativas de la mortalidad por neoplasias, enfermedades respiratorias e infecciones, y un aumento de la mortalidad por cardiopatía isquémica, con respecto al Q1.

No se pudieron estimar modelos estables de regresión de riesgos competitivos para analizar la mortalidad por el resto de las causas específicas de muerte. Esto se debe a que el método de regresión de Fine-Gray producía modelos inestables, muy probablemente debido a varios factores: la disminución del tamaño muestral al utilizar solamente los datos de sujetos con niveles de colesterol plasmáticos analizados; el aumento del número de categorías asociado a utilizar cuartiles en lugar de una variable binaria como era la hipercolesterolemia declarada; y la baja frecuencia de algunas de las causas de muerte y de algunas categorías de las covariables utilizadas como predictores.

Tabla 35: Riesgo de muerte asociado a los cuartiles de colesterol plasmático para las causas específicas de mortalidad de la cohorte: Modelo de regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos.

	Q2			Q3			Q4		
	SHR	IC 95%	P	SHR	IC 95%	P	SHR	IC 95%	P
Vascular	1,16	0,83 - 1,61	0,38	1,15	0,81 - 1,62	0,44	1,28	0,91 - 1,82	0,16
Ictus isquémico	0,74	0,40 - 1,38	0,35	1,48	0,85 - 2,55	0,16	0,94	0,52 - 1,69	0,83
Cardiopatía isquémica	1,19	0,72 - 1,98	0,49	1,05	0,61 - 1,80	0,86	1,92	1,17 - 3,17	0,01
No vascular	0,79	0,66 - 0,95	0,01	0,80	0,66 - 0,97	0,03	0,68	0,56 - 0,83	<0,001
Otra cardíaca	0,81	0,51 - 1,29	0,38	0,86	0,53 - 1,39	0,53	0,85	0,52 - 1,39	0,52
Demencia	1,01	0,52 - 1,98	0,97	0,98	0,47 - 2,03	0,96	0,67	0,30 - 1,46	0,31
Neoplasias	0,76	0,56 - 1,04	0,08	1,04	0,76 - 1,42	0,81	0,68	0,47 - 0,97	0,03
Respiratoria	0,89	0,57 - 1,39	0,62	0,64	0,40 - 1,02	0,06	0,45	0,25 - 0,78	0,01
Infecciones	0,82	0,48 - 1,40	0,47	0,48	0,24 - 0,93	0,03	0,40	0,19 - 0,85	0,02

Categoría de referencia: Q1.

VI. DISCUSIÓN

1. Resumen de los principales resultados

La validez del diagnóstico de la hipercolesterolemia declarada, determinada mediante un meta-análisis de estudios poblacionales, demuestra una Se y LR- bajas y una Sp y LR+ altas. Por tanto, la declaración de un sujeto de ser hipercolesterolémico hace altamente probable que realmente lo sea, mientras que la negación de la condición no es un dato suficientemente fiable para descartarla. Estos resultados se basan en el análisis de doce estudios de tamaño muestral, métodos y riesgo de sesgos heterogéneos. Los estudios de mayor tamaño muestral son los más influyentes en los resultados de los estadísticos de validez. Los mayores condicionantes en los cambios de los parámetros de validez se observaron en la estratificación de los estudios por grupos de edad de los sujetos, país de realización del estudio, tamaño muestral, tasa de respuesta, y consideración del tratamiento hipolipemiente en el diagnóstico de referencia de hipercolesterolemia.

El análisis agrupado de la fiabilidad determinado mediante los estadísticos κ y PABAK demostró que la concordancia entre lo declarado por los sujetos y el diagnóstico de referencia (*gold standard*) era entre baja y moderada. Al igual que ocurría con la validez, la fiabilidad fue más sensible a la exclusión de los estudios de mayor tamaño muestral. Los condicionantes en los que mayor cambio de κ y PABAK se observaron en el análisis de subgrupos fueron la prueba de referencia utilizada, la tasa de respuesta y, sobre todo, la prevalencia de hipercolesterolemia en la población estudiada.

Una vez establecidas la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada, se pudo analizar la mortalidad asociada en la cohorte de sujetos ancianos NEDICES. Se trata de una cohorte poblacional prospectiva de sujetos de ≥ 65 años de tres áreas del centro de España con un seguimiento de 13 años. La prevalencia de hipercolesterolemia declarada era del 29%. Las tasas de mortalidad eran mayores

para los varones de forma global y para todos los grupos de edad, y se incrementaban con el envejecimiento. La tasa cruda de mortalidad era menor para los sujetos con hipercolesterolemia declarada que para los sujetos sin hipercolesterolemia, globalmente y estratificada por sexos. La razón de tasas de mortalidad (*hazard ratio*) no ajustada fue de 0,67, sugiriendo un efecto aparentemente protector de la hipercolesterolemia declarada frente a la mortalidad a 13 años. El análisis de las razones de tasas mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox completamente ajustado por sexo, edad, indicadores de salud subjetiva y objetiva, y otras enfermedades prevalentes que potencialmente pueden influir en la mortalidad demostró que la relación entre hipercolesterolemia declarada y mortalidad seguía siendo negativa y significativa, con una HR = 0,74 (IC 95% 0,65 - 0,84). No existieron interacciones significativas con otras variables en el modelo, y se cumplía el supuesto de proporcionalidad. La relación se demostró también a los 5 y 10 años de seguimiento de la cohorte.

La exclusión de los sujetos en tratamiento hipolipemiante, de los sujetos con enfermedad cardio o cerebrovascular prevalente, de los sujetos que fallecieron durante los primeros años de seguimiento de la cohorte, de los sujetos con demencia en el corte basal, y de los ancianos con cualquier enfermedad prevalente que pudiera disminuir la probabilidad de supervivencia, no afectaron de forma significativa a la relación de la hipercolesterolemia con la mortalidad global, manteniéndose la relación negativa sin cambios relevantes.

Las tasas de mortalidad por causas específicas de muerte eran diferentes entre sujetos con y sin hipercolesterolemia declarada. La hipercolesterolemia no se relacionó con un incremento significativo de la tasas de muerte por causa vascular, pero sí se asoció a una menor tasa cruda de mortalidad por ictus isquémico. También se relacionó con menores tasas de mortalidad por causas no vasculares a expensas de una reducción relativa de la mortalidad por otras causas cardíacas, demencia,

neoplasias, enfermedades respiratorias, y otras causas. Tampoco estratificando por sexo la hipercolesterolemia se asociaba de forma significativa a mayores tasas de mortalidad por ninguna de las causas analizadas, y sí se asociaba a una reducción de las tasas de mortalidad por varias de las causas vasculares y no vasculares, tanto en hombres como en mujeres.

El modelo de regresión para riesgos competitivos de Fine-Gray para evaluar la relación entre la hipercolesterolemia declarada y la mortalidad por causa vascular, ajustado por todas las covariables preespecificadas, confirmó una ausencia de relación de la hipercolesterolemia con la mortalidad vascular de forma global (SHR = 1,02; IC 95% 0,79 - 1,31). La hipercolesterolemia sí se relacionó negativamente con la mortalidad por el conjunto de causas no vasculares, constituyendo por tanto un factor protector independiente de mortalidad para este grupo de causas (SHR = 0,72; IC 95% 0,62 - 0,85).

En el análisis de riesgos competitivos por causas específicas de muerte, la hipercolesterolemia declarada se asociaba de forma no significativa a un aumento del riesgo de muerte por cardiopatía isquémica entre los ancianos de la cohorte. Se asoció de forma significativa a una reducción en el riesgo de muerte por ictus isquémico y enfermedades respiratorias, y existía una tendencia no significativa a una menor mortalidad por otras causas cardíacas, demencia, neoplasias, enfermedades renales, enfermedades digestivas, infecciones, y otras causas de muerte.

Los análisis de la mortalidad asociada a la hipercolesterolemia se repitieron para confirmar los hallazgos utilizando como variable independiente los niveles plasmáticos de colesterol determinados en los sujetos de dos de las tres áreas de la cohorte NEDICES. Los niveles de colesterol plasmático tenían una relación lineal negativa y cuadrática con el riesgo de muerte, estableciendo así una gráfica de riesgos con forma de “J invertida” con el ascenso de los niveles de colesterol. Las tasas de

mortalidad asociadas a los cuartiles de los niveles plasmáticos de colesterol, estratificadas por edad y sexo, tenían una tendencia progresiva y significativa a ser mayores en los cuartiles más bajos y menores en los cuartiles más altos. Las razones de tasas ajustadas por todas las covariables incluidas en un modelo de regresión de Cox fueron significativamente menores entre los sujetos con niveles plasmáticos de colesterol en los cuartiles Q2 a Q4 con respecto a los sujetos con niveles en el primer cuartil (colesterol total <176 mg/dl) (HR para Q2 = 0,80; para Q3 HR = 0,86; y para Q4 HR = 0,77). Como sucedía con la hipercolesterolemia declarada, no existían interacciones significativas con otras variables, el modelo seguía la asunción de proporcionalidad de riesgos, y los análisis tras excluir sujetos potencialmente influyentes no modificaron estas asociaciones.

Las tasas de mortalidad por causa vascular fueron similares para los diferentes cuartiles de colesterol plasmático entre los hombres, mientras que entre las mujeres había mayores tasas de mortalidad en los cuartiles inferiores de colesterol. Para las causas no vasculares de mortalidad, tanto en hombres como en mujeres las tasas eran mayores en los primeros cuartiles que en los últimos. El análisis multivariante mediante regresión de riesgos competitivos confirmó la asociación de los últimos cuartiles de colesterol plasmático con un incremento de la mortalidad por cardiopatía isquémica y con una reducción de la mortalidad por el conjunto de causas no vasculares, neoplasias, enfermedades respiratorias e infecciones.

2. Discusión de los resultados y comparación con la literatura previa

2.1. Meta-análisis de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada

El gran avance de la tecnología biomédica ha hecho necesario desarrollar métodos estadísticos que permitan estimar la utilidad y la aplicabilidad de las pruebas diagnósticas en la práctica clínica habitual. Los meta-análisis de validez habitualmente se utilizan para conocer de la forma más precisa posible el rendimiento de las pruebas diagnósticas (Jie, Rongbo y Ping, 2014; Romero, Plana y Santos, 2009; Zhelev et al., 2015). Sin embargo, solo recientemente se ha propuesto un método meta-analítico para evaluar la concordancia interobservador (estadístico κ), y por tanto son muy escasos los estudios que lo han aplicado (Sun, 2011).

La investigación médica es cada vez más sofisticada en tecnología y métodos estadísticos utilizados. Sin embargo, la mayoría del conocimiento obtenido a través de estos estudios experimentales no es aplicable a la práctica clínica habitual de forma inmediata. Sus resultados tienen que ser replicados y validados para que finalmente puedan ser utilizados de forma rutinaria en la atención a los pacientes. A pesar de este auge tecnológico, el trabajo clínico diario sigue basándose en la información obtenida en evaluaciones cara a cara con los pacientes durante las consultas médicas (historia clínica y exploración física). Sin embargo, la exactitud de esta información tan básica para el trabajo médico no ha sido evaluada en la mayoría de los casos, en contraste con lo que ocurre con las pruebas diagnósticas. La validez y la fiabilidad de la información obtenida a través de la anamnesis durante la realización de historias clínicas a los pacientes rara vez ha sido sometida al método meta-analítico (Camilleri, 2015), por lo que el verdadero rendimiento diagnóstico del método clínico clásico es, desde un punto de vista metodológico, desconocido. El meta-análisis de la validez de una determinada información de la historia clínica obtenida a través de la anamnesis, como es el caso de la hipercolesterolemia declarada, puede aportar una información

muy útil que posiblemente cambie la percepción que habitualmente el clínico tiene sobre su trabajo y el método empleado. Los resultados del presente meta-análisis son un claro ejemplo de ello, y demuestran que un médico clínico puede tener una falsa sensación de confianza al obtener las respuestas de sus pacientes a las preguntas no estructuradas que les realiza acerca de sus antecedentes. Precisamente por el papel central que la historia clínica tiene en el ejercicio de la Medicina, la evaluación de la mejor evidencia disponible acerca de la validez de los elementos que la componen debería ser una prioridad en investigación.

2.2. Mortalidad asociada a la hipercolesterolemia en la cohorte NEDICES

Los estudios de seguimiento previamente publicados con base poblacional en los que se incluyeron específicamente sujetos ancianos, o en los que se aportan resultados individuales de sujetos ≥ 65 años, y que tienen como variable resultado la mortalidad global o por causas específicas diferentes a la cardiopatía isquémica aparecen reflejados en la Tabla 36.

Tabla 36: Mortalidad global y por causas específicas diferentes a la cardiopatía isquémica en estudios de cohortes poblacionales en ancianos (1).

Autor y año	País	N final	Edad (años)	Exclusiones relevantes	Mujeres (%)	Edad*	Seguimiento (años)**	Mortalidad global***	Mortalidad por causas específicas****
Harris 1992	EE.UU.	NE	≥70		NE	NE	14,1	Disminución	-
Higgins 1992	EE.UU.	675	≥65	Cardiopatía isquémica	53	70	13	No relación	-
White 1992	EE.UU.	396	≥65	Cardiopatía isquémica	58	65-79	20	Disminución en mujeres negras. Aumento en hombres blancos No relación en mujeres blancas y hombres negros	-
Zimetbaum 1992	EE.UU.	350	≥75-85	Demencia Institucionalizados	65	79	9	No asociación	-
Kronmal 1993	EE.UU.	2.902	≥66	-	61	NE		Disminución	Disminución de mortalidad no cardiovascular No relación con mortalidad por cáncer
Jonsson 1997	Islandia	105	≥80	-	NE	87	15	Menor mortalidad en primer y último cuartil de colesterol	-
Raiha 1997	Finlandia	347	≥65	-	47	NE	11	-	Disminución de muertes vasculares Disminución de muertes no vasculares
Weverling 1997	Holanda	724	≥85	-	72	85	10	Disminución	Disminución de muerte por cáncer e infecciones
Houterman 2000	Holanda Italia Finlandia	2132	65-84	Mujeres	0	71	10	-	Aumento de mortalidad por causas vasculares
Schatz 2001	EE.UU.	3.398	≥71	Mujeres	0	77	5	Disminución	-
Volpato 2001	EE.UU.	4.128	≥65	-	64	78,7	4,9	Disminución	Disminución por causas no ictus-no cardiopatía isquémica

N: Tamaño muestral. NE: No especificado. *Media o mediana en el corte basal. **Media, mediana, o tiempo hasta valoración. ***Efecto en los últimos cuartiles de colesterol.

**** Excluyendo cardiopatía isquémica.

(continúa)

Tabla 36: Mortalidad global y por causas específicas diferentes a la cardiopatía isquémica en estudios de cohortes poblacionales en ancianos (2).

Autor y año	País	N final	Edad (años)	Exclusiones relevantes	Mujeres (%)	Edad*	Seguimiento (años)**	Mortalidad global***	Mortalidad por causas específicas****
Brescianini 2003	Italia	3.295	65-84		48	73,9	3	Disminución	-
Casiglia 2003	Italia	3.257	≥65		61	73,8	12	Disminución en mujeres, no en hombres	No aumento de mortalidad por ictus Disminuye mortalidad no vascular en mujeres, incluyendo por cáncer
Hu 2003	EE.UU.	870	70-79	Bajos rendimiento funcional o cognitivo	53	74	7	Tendencia no significativa a disminución	-
Weverling 2003	Holanda	599	85		66	85	2,6	Disminución	Disminución de muerte por infección Disminución no significativa por cáncer
Karlamangla 2004	EE.UU.	267	70-79		58	74	4	Aumento	No relación significativa con mortalidad por ictus
Psaty 2004	EE.UU.	4.885	≥65	Cardiopatía isquémica Ictus Insuficiencia cardiaca	60	73	7,5	No asociación	Aumento de mortalidad por ictus isquémico No aumento de mortalidad por ictus hemorrágico
Ulmer 2004	Austria	12.914	≥65		62	NE	15	Disminución	No relación con mortalidad por ictus u otras vasculares diferentes a la cardiopatía isquémica Disminución de mortalidad por cáncer en varones Disminución de mortalidad por otras causas en mujeres
Schupf 2005	EE.UU.	2.277	≥65	Demencia	66	76,1	3	Disminución	-
Akerblom 2008	EE.UU.	2.556	≥65	Demencia	66	77	11	Disminución, salvo en hispanos (no asociación)	-

N: Tamaño muestral. NE: No especificado. *Media o mediana en el corte basal. **Media, mediana, o tiempo hasta valoración. ***Efecto en los últimos cuartiles de colesterol.

**** Excluyendo cardiopatía isquémica.

(continúa)

Tabla 36: Mortalidad global y por causas específicas diferentes a la cardiopatía isquémica en estudios de cohortes poblacionales en ancianos (3).

Autor y año	País	N final	Edad (años)	Exclusiones relevantes	Mujeres (%)	Edad*	Seguimiento (años)**	Mortalidad global***	Mortalidad por causas específicas****
Carriere 2008	Francia	1.441	≥60	Diabetes Ictus Cardiopatía isquémica Enfermedad arterial periférica Cáncer Asma Otras enfermedades respiratorias	62	70	9	Disminución a 5 años en mujeres, tendencia no significativa en hombres. No asociación a 9 años.	No relación con mortalidad por cáncer
Tuikkala 2010	Finlandia	601	≥75	Hipolipemiantes Institucionalizados	72	81,4	6	Disminución	-
Newson 2011	Holanda	5.750	≥55	Valores extremos de colesterol Cardiopatía isquémica Ictus Hipolipemiantes	62	68,8	13,9	Disminución	Disminución de mortalidad no cardiovascular (incluyendo cáncer entre 65-85)
Takata 2014	Japón	207	85	-	57	85	10	Disminución	-

La mayoría de los estudios previos obtenidos en la revisión de la literatura demuestran una disminución de la mortalidad global entre los sujetos con niveles plasmáticos de colesterol en los últimos cuartiles. En 15 de 22 estudios existía una relación inversa entre los niveles plasmáticos de colesterol y la mortalidad a diferentes tiempos de seguimiento (entre los 3 y los 14 años) y con tamaños muestrales muy variables (entre 105 y casi 13.000 sujetos) (Akerblom et al., 2008; Brescianini et al., 2003; Casiglia et al., 2003; Harris et al., 1992; Houterman et al., 2000; Jónsson et al., 1997; Kronmal et al., 1993; Newson et al., 2011; Råihä et al., 1997; Schatz et al., 2001; Schupf et al., 2005; Takata et al., 2014; Tuikkala et al., 2010; Ulmer et al., 2004; Volpato, Leveille, Corti, Harris y Guralnik, 2001; Weverling-Rijnsburger et al., 1997; Weverling-Rijnsburger, Jonkers, van Exel, Gussekloo y Westendorp, 2003). Solamente en un cohorte poblacional existía un aumento de la mortalidad global entre los sujetos con niveles más altos de colesterol plasmático (Karlman et al., 2004), y en otras seis no existía una relación significativa en ningún sentido o aparecía únicamente en algunos subgrupos (Carriere et al., 2008; M. Higgins y Keller, 1992; Hu, Seeman, Harris y Reuben, 2003; Psaty et al., 2004; White, Hames y Tyroler, 1992; Zimetbaum et al., 1992). Por tanto, los resultados obtenidos en la cohorte NEDICES son congruentes con la mayoría de la evidencia publicada previamente sobre colesterol y mortalidad global.

La relación inversa entre los niveles plasmáticos de colesterol total y la mortalidad global se ha intentado explicar principalmente por dos mecanismos epidemiológicos. En primer lugar, por un sesgo de selección (en este caso “natural”) que provocaría que los sujetos hipercolesterolémicos de mayor riesgo cardiovascular fallecieran antes de cumplir los 65 años (Amarencu y Steg, 2007; Schatz et al., 2001). Estos sujetos no sobrevivirían lo suficiente para haber sido incluidos en los estudios observacionales en los que un criterio de inclusión en el corte basal fuera tener 65 años o más, y por tanto la relación entre colesterol y mortalidad por enfermedad

cardiovascular se diluiría o desaparecería por completo. En segundo lugar, la hipótesis de la causalidad inversa achaca al colesterol plasmático un papel como marcador de fragilidad y/o existencia de enfermedad grave subyacente (conocida o no) en el momento de la inclusión, lo que provocaría un aumento de la mortalidad entre los sujetos con niveles plasmáticos bajos de colesterol total (Chmielewski et al., 2011; Knekt et al., 1988).

También se ha propuesto considerar la posibilidad de que existan dos subgrupos de sujetos hipocolesterolémicos para explicar los resultados de los estudios epidemiológicos (Volpato et al., 2001): aquellos sujetos con niveles plasmáticos de colesterol total bajos de larga evolución de forma fisiológica; y aquellos sujetos con una reducción reciente de los niveles de colesterol, lo que indicaría un empeoramiento de la salud general y por tanto aumentaría el riesgo de muerte a corto y medio plazo. Sin embargo, en la cohorte de Schatz et al. se observó que los niveles plasmáticos bajos de colesterol a lo largo de un seguimiento de más de 20 años constituían el factor de riesgo principal para el aumento de la mortalidad global, lo que iría en contra de la consideración de que la hipocolesterolemia se relaciona con un aumento de la mortalidad por tratarse de un marcador de enfermedad grave aguda o de corta evolución, y por tanto replicaría la hipótesis de la epidemiología inversa (Schatz et al., 2001). Tampoco se ha observado un aumento de la mortalidad a corto y medio plazo entre los pacientes tratados con estatinas que han obtenido reducciones del colesterol plasmático hasta niveles bajos, por lo que los datos acerca de cuál es el principal factor de riesgo de mortalidad (reducción reciente de colesterol plasmático, o reducción de larga evolución) no son concluyentes (Bucher, Griffith y Guyatt, 1999).

La atribución a estos sesgos de la relación entre colesterol y mortalidad tiene sus limitaciones. En todos los estudios prospectivos incluidos en la revisión de la literatura y en el propio estudio NEDICES se realizaron análisis multivariantes en los que se controló la existencia de enfermedades previas relevantes, factores de riesgo

vascular concomitantes, y/o estados de fragilidad (pobre situación funcional) en el momento de la inclusión. Por tanto, aunque efectivamente exista un sesgo de selección previa por la muerte precoz de los sujetos de mayor riesgo cardiovascular, los niveles bajos de colesterol total en plasma son un marcador biológico o factor de riesgo de mortalidad independiente en la ancianidad entre aquellos sujetos que sobreviven lo suficiente para alcanzar la edad de 65 años. Por otra parte, en muchos de los estudios, incluyendo el proyecto NEDICES, se han realizado análisis de sensibilidad. Se repitieron los análisis de supervivencia excluyendo aquellos sujetos que presentaban alguno de los posibles factores de riesgo descritos que potencialmente podrían haber aumentado la mortalidad, incluyendo la exclusión de individuos que fallecieron precozmente durante el seguimiento (que son los que podrían haber estado gravemente enfermos en el momento del corte basal). Además, se replicó la metodología de Carriere et al. reanalizando exclusivamente la mortalidad en los denominados “ancianos sanos” (ausencia de enfermedades graves o que aumenten el riesgo de muerte en el momento de la inclusión), cuyos resultados confirmaron los hallazgos obtenidos en la cohorte completa e incluso tuvieron en esta muestra riesgos menores que al analizar a todos los sujetos (Carriere et al., 2008). Por tanto, parece razonable concluir que debe existir algún mecanismo adicional (teoría de la causalidad directa), hasta ahora desconocido, por el cual la hipocolesterolemia se relaciona con un aumento de la mortalidad global entre los sujetos de 65 años o más (Jacobs e Iribarren, 2000).

También se ha propuesto un sesgo étnico en el origen de esta asociación que se ha denominado la “paradoja hispana”, puesto que los norteamericanos de origen hispano puedan tener una menor mortalidad global y por este motivo no asociarse la hipercolesterolemia a un riesgo de muerte (Akerblom et al., 2008). Sin embargo, como demuestra la revisión de la literatura, esta relación se ha observado de forma consistente en estudios de diferentes nacionalidades y diseños. El tipo de dieta podría

ser un factor adicional a tener en cuenta en futuros estudios observacionales, dada la reciente evidencia de una relación entre el consumo de diversos productos presentes en la dieta mediterránea (frutos secos, aceite de oliva virgen extra) y una reducción de la mortalidad global (Estruch et al., 2013). Es posible que este efecto pueda aparecer también en otras culturas diferentes a la mediterránea por el consumo de otros alimentos cuyo efecto sobre la mortalidad no haya sido estudiado hasta ahora.

El efecto biológico del colesterol plasmático podría modificarse a lo largo de la vida (Jacobs et al., 2000). Es importante tener en cuenta que los biomarcadores o factores de riesgo pueden tener una relación diferente con el evento resultado (en este caso la mortalidad) en diferentes etapas de la vida, por lo que no deberían extraerse conclusiones generalizables a partir de estudios que han excluido un grupo concreto de la población. En este caso, los sujetos de 65 años y más son la principal diana de una gran mayoría de las terapias para enfermedades crónicas. A pesar de que son pocos los estudios experimentales dirigidos específicamente a valorar la hipercolesterolemia como factor de riesgo vascular en ancianos, en la práctica clínica habitual se les suele aplicar por extrapolación la información extraída de ensayos clínicos realizados en sujetos de mediana edad. Sin embargo, tal como demuestran los resultados de la Fase 2 y de la revisión de la literatura, aun no se conoce el efecto de la terapia hipolipemiente sobre la mortalidad a largo plazo entre los ancianos (Newson et al., 2011).

Aparentemente, la relación entre hipercolesterolemia y riesgo vascular es amortiguada de algún modo por la edad, con mayor efecto protector de la hipercolesterolemia entre los sujetos más ancianos, incluyendo para la mortalidad por cardiopatía isquémica (Anderson, Castelli y Levy, 1987; Anum y Adera, 2004). Sin embargo, este resultado puede ser explicado por la ausencia de ajuste estadístico de la dilución del efecto en los modelos de regresión con el paso del tiempo (Clarke et al., 2002), tal como confirmó un meta-análisis del riesgo de enfermedad cardio- y

cerebrovascular a diferentes edades (Lewington, Whitlock y Clarke, 2007). En este estudio, el aumento del riesgo cardiovascular asociado a la hipercolesterolemia se mantenía a lo largo del envejecimiento, pero no ocurría lo mismo para el riesgo de ictus isquémico, que incluso disminuía ligeramente entre los sujetos más ancianos una vez ajustado el efecto de la tensión arterial.

No se observó entre los sujetos de la cohorte NEDICES un aumento del riesgo de muerte por el conjunto de causas vasculares, ni de causas específicas concretas como el ictus isquémico u otras enfermedades vasculares no cardíacas al analizar los datos de colesterol total en plasma. Con respecto a las causas específicas de mortalidad en ancianos diferentes a la cardiopatía isquémica, todos los estudios que las analizaron concluyeron que existía una reducción del riesgo de muerte por causas no vasculares entre los sujetos hipercolesterolémicos, al igual que ocurre con los resultados del estudio NEDICES. La reducción de la mortalidad global asociada a la hipercolesterolemia entre los ancianos parece depender principalmente de la disminución de la mortalidad por enfermedades no vasculares como el cáncer o las infecciones. El colesterol parece tener un efecto modulador sobre la respuesta inmune, aumentando así el riesgo de padecer enfermedades no ateroscleróticas entre sujetos hipocolesterolémicos (teoría de la causalidad directa) (Hu et al., 2003; Iribarren, Reed, Chen, Yano y Dwyer, 1995). Estudios experimentales sobre modelos animales han demostrado un aumento de la mortalidad por infecciones bacterianas al casi anular los niveles de lipoproteínas plasmáticas (Feingold et al., 1995). Los niveles altos de colesterol favorecen el aporte de lípidos a células del sistema inmune (Jacobs et al., 2000), mientras que los procesos inflamatorios crónicos de cualquier naturaleza causan una reducción de los niveles plasmáticos de colesterol probablemente mediada por la liberación de citoquinas proinflamatorias.

Entre las causas concretas de muerte por causa no vascular, la muerte por cáncer ha sido la más estudiada. En tres cohortes previas en ancianos se demostró

una reducción del riesgo de muerte por cáncer globalmente o en algunos subgrupos de sujetos (Casiglia et al., 2003; Newson et al., 2011; Ulmer et al., 2004), y en otras tres cohortes no se demostró dicha asociación (Carriere et al., 2008; Kronmal et al., 1993; Weverling-Rijnsburger et al., 1997). Entre los sujetos del estudio NEDICES existió una disminución de la mortalidad por neoplasias a los 13 años de seguimiento en el modelo de riesgos competitivos ajustado por covariables. El aumento de la mortalidad por cáncer en los sujetos con niveles bajos de colesterol plasmático se ha encontrado principalmente entre los fumadores (Cullen, Schulte y Assmann, 1997; Fagot-Campagna et al., 1997), sin que exista acuerdo en la literatura sobre si se trata de un factor de confusión o un verdadero marcador de riesgo de mortalidad por cáncer

También existió una reducción de la mortalidad por infecciones entre los sujetos en los cuartiles superiores de colesterolemia en la cohorte NEDICES, hecho que solo se había evaluado y confirmado previamente en un estudio hasta el momento en ancianos (Weverling-Rijnsburger et al., 1997). Además, hasta ahora no se había analizado la mortalidad por enfermedades respiratorias asociada al colesterol en este grupo de población. Los resultados actuales demuestran una reducción significativa de la mortalidad por esta causa en la cohorte de ancianos NEDICES, excluyendo las infecciones respiratorias (clasificadas como mortalidad por infecciones) y las neoplasias. Los estudios previos realizados en adultos no ancianos ya habían relacionado la hipocolesterolemia con un aumento de la mortalidad por enfermedades respiratorias no neoplásicas (Iribarren et al., 1997; Kozarevic et al., 1981; Neaton et al., 1992; Smith, Shipley, Marmot y Rose, 1992). Se han propuesto explicaciones diversas para este hallazgo, aunque ninguna completamente satisfactoria: el descenso del IMC y la aparición de caquexia acompañantes a algunas enfermedades respiratorias crónicas graves o en fase terminal; la inflamación crónica sistémica asociada a infecciones frecuentes en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; o un peor estado nutricional y menor estatus socioeconómico.

Al igual que ocurre en la cohorte NEDICES, los estudios revisados no pueden aportar datos concluyentes acerca de la mortalidad por causas concretas relativamente menos frecuentes, como la demencia, los ictus hemorrágicos, las enfermedades digestivas o las renales. Esto se debe casi con seguridad a un tamaño muestral insuficiente para alcanzar conclusiones sobre las categorías diagnósticas con menor incidencia de mortalidad.

En conclusión, los resultados de mortalidad asociada a los niveles plasmáticos de colesterol total en la cohorte NEDICES son congruentes con la literatura previa en los puntos fundamentales de la relación:

- Es casi segura la existencia de un sesgo de selección en los estudios de mortalidad que incluyen ancianos, causado por la muerte precoz de los sujetos más susceptibles a los efectos biológicos de la hipercolesterolemia o de un mayor riesgo vascular.
- No existen en la cohorte NEDICES diferencias relevantes en los resultados obtenidos al reanalizar los datos tras excluir a los sujetos fallecidos precozmente durante el seguimiento, lo que argumenta en contra de la hipótesis de la causalidad inversa.
- Es muy probable que el colesterol tenga un papel independiente y relevante en la fisiología de procesos inflamatorios y de la respuesta inmune que pueda explicar el aumento de la mortalidad por causas no vasculares entre los ancianos hipocolesterolémicos (teoría de la causalidad directa). La evidencia epidemiológica es casi unánime en este punto, aunque aún no se conocen los mecanismos moleculares de la asociación.

3. Limitaciones y fortalezas del estudio

3.1. Meta-análisis de la validez y la fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada

Las fortalezas y limitaciones de la Fase 1 son las intrínsecas al método meta-analítico y las derivadas de los estudios incluidos en la revisión. El meta-análisis permite una estimación cuantitativa de los resultados de un parámetro estadístico, en este caso los estadísticos de fiabilidad (Se, Sp, LR+, LR-, ORD) y validez (κ y PABAK), utilizando todos los datos disponibles. En este estudio se han incluido todos los estudios poblacionales publicados que cumplían los criterios de inclusión, por lo que es esperable que refleje de forma fiel los verdaderos valores de los parámetros en la población. Es poco probable que se hayan dejado de incluir estudios poblacionales por no estar indexadas las revistas que los publicaron en las bases de datos biomédicas utilizadas. La inclusión de los datos de dos estudios poblacionales que reclutaron específicamente sujetos de 65 años y mayores, previamente no publicados, aumenta la potencia del análisis, aunque como se ha demostrado también incrementa la variabilidad de los resultados.

La heterogeneidad es un limitante importante en los meta-análisis. Está presente de forma significativa en el meta-análisis de la Fase 1 (valores de I^2 por encima del 95% para la validez y la fiabilidad), lo que podría limitar la extracción de conclusiones a partir de los resultados obtenidos. La heterogeneidad puede ser causada por la variabilidad propia del parámetro estimado en las diferentes muestras de la población, o por factores intrínsecos al diseño de los estudios incluidos. Hace necesario el uso de modelos de efectos aleatorios para la estimación de los estadísticos, lo que aumenta los intervalos de confianza y por tanto disminuye la potencia del análisis y las probabilidades de encontrar asociaciones significativas entre las variables incluidas y los parámetros estimados. Sin embargo, se intentaron encontrar las causas de variabilidad explicables por las características de los estudios

incluidos mediante la inclusión de variables confusoras en modelos de efectos mixtos, demostrando que algunas de ellas explicaban una parte significativa de la misma. Esto es especialmente cierto al observar los resultados de la meta-regresión, que utiliza un modelo de regresión para valorar la influencia de variables confusoras o modificadoras del efecto que expliquen la variabilidad entre los estudios. Un mayor número de estudios incluidos probablemente habría aumentado la probabilidad de encontrar asociaciones significativas. En el presente análisis el número de estudios es bajo, pero se han utilizado todos los datos disponibles en la literatura que cumplieran unos criterios de inclusión relativamente poco estrictos, por lo que no es posible incrementar la potencia. La exclusión de un bajo número de estudios con diseño no poblacional (provenientes de cohortes clínicas seleccionadas o de sujetos previamente incluidos en ensayos clínicos) podría haber sesgado la estimación de los resultados de validez y fiabilidad. Sin embargo, el número de sujetos de los estudios excluidos es relativamente pequeño en comparación con los más de 50.000 sujetos incluidos en el presente análisis, lo que hace poco probable que modificara su resultado de forma relevante.

Desde un punto de vista estricto, los análisis de fiabilidad se utilizan habitualmente para establecer la concordancia entre dos o más observadores de un mismo evento, valorando el grado de acuerdo en las respuestas. En este estudio se ha utilizado para comparar las respuestas de los pacientes acerca de una condición declarada en el formato clínico habitual (“¿le ha dicho alguna vez un médico que tiene niveles altos de colesterol en sangre?”) con respecto a pruebas consideradas diagnóstico de referencia (historia clínica y determinación de niveles plasmáticos de colesterol total). Por tanto, en este caso los estadísticos κ y PABAK podrían ser parámetros de resumen de la fiabilidad global de los datos declarados por los participantes, y en parte superponerse con la información obtenida en el análisis de la

validez. Aun así, se consideró oportuno su análisis como método de comparación de la información clínica con respecto a una prueba de referencia.

Otra limitación es la no conveniencia de evaluar el sesgo de publicación mediante métodos clásicos como los gráficos de embudo para los estudios de validez (Deeks et al., 2005; Song et al., 2002). Sin embargo, la ausencia de sesgo de publicación en el análisis de κ y PABAK, una vez ajustados los gráficos de embudo por las covariables moderadoras mediante el modelo de efectos mixtos, hace que sea poco probable que estos mismos estudios tengan un sesgo de publicación en relación a los resultados de la validez.

La utilización de una escala de valoración independiente y ciega por dos observadores de los posibles sesgos y dificultades de aplicación de los resultados, como es la QUADAS-2, facilita la interpretación de los resultados. En este análisis, la calidad de los estudios fue moderada, teniendo todos ellos un riesgo alto de sesgos en al menos un dominio según los criterios establecidos para su aplicación. Sin embargo, la escala QUADAS-2 es muy exigente desde el punto de vista metodológico, lo que podría haber favorecido encontrar sesgos en los datos aportados por los estudios incluidos. Por otra parte, la mayoría de los estudios incluidos fueron publicados antes que esta escala, y antes del establecimiento de recomendaciones formales para la publicación de los resultados de los estudios observacionales. Actualmente, la lista de ítems *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) recomendada para la publicación de este tipo de análisis facilita que la información provista sea completa y adecuada, mejorando la calidad de los artículos publicados y su interpretación (von Elm et al., 2008). Por tanto, es de esperar que en el futuro exista una mayor calidad metodológica de las publicaciones de estudios de validez y fiabilidad y aumenten su valoración en el análisis de calidad de escalas como la QUADAS-2.

3.2. Mortalidad asociada a la hipercolesterolemia en la cohorte NEDICES

El estudio poblacional prospectivo NEDICES constó de una cohorte cerrada de más de 5.000 sujetos a los que se realizó una exhaustiva evaluación socio-médica en el corte basal mediante un cuestionario de más de 500 ítems, por lo que tuvo potencia suficiente para detectar asociaciones de la mayoría de las patologías y factores de riesgo estudiados. Su principal fortaleza reside en el carácter poblacional de la cohorte, que incluyó sujetos a partir de los 65 años de edad de tres áreas geográficas representativas de la población del centro de España, independientemente de su situación funcional (individuos sin discapacidad, así como sujetos institucionalizados, con discapacidad y/o enfermedades graves concomitantes), lo que hace poco probable un sesgo de selección.

Se siguió una estrategia de cribado por pasos para el diagnóstico de las enfermedades neurológicas, que consistió en una primera evaluación por medio de cuestionarios de detección validados seguida de una valoración completa en persona por parte de un neurólogo o un geriatra con experiencia en enfermedades neurológicas. Así como las patologías neurológicas fueron confirmadas por médicos expertos en su diagnóstico, la información sobre las enfermedades no neurológicas se obtuvo a través de la historia referida por los sujetos y por la revisión de informes clínicos, por lo que su diagnóstico puede haber sido erróneo en algunos casos (tal como ha quedado demostrado para la hipercolesterolemia declarada). Sin embargo, este método de recogida de la información es el común a la inmensa mayoría de los estudios epidemiológicos poblacionales y constituye una limitación intrínseca a ellos, ya que en la práctica no es físicamente posible la evaluación médica experta de los sujetos por especialistas en todas las áreas médicas. Esta limitación es el motivo principal de haber llevado a cabo los estudios meta-analíticos en la Fase 1.

La tasa de respuesta del estudio fue aceptablemente alta, y se recogió información fiable de una gran mayoría de los sujetos participantes, lo que ocasionó

que hubiera relativamente pocos valores perdidos para las variables incluidas en este análisis. Los datos de mortalidad de la cohorte con las causas de muerte fueron codificados según la CIE. Las causas de muerte registradas pueden no ser las correctas en algunos casos debido a la dependencia de estos datos de los certificados de defunción, aunque fueron obtenidos del INE, donde se hace una codificación experta. Aun así, pueden existir algunos errores de codificación diagnóstica (por el médico responsable de firmar los certificados de defunción o por los codificadores) que limiten la significación de los resultados, aunque la magnitud del cambio muy probablemente sería pequeña.

El seguimiento prospectivo a 13 años (más de 50.000 personas-año) es tiempo suficiente para observar tendencias relevantes en la mortalidad. La evaluación única de las enfermedades prevalentes y factores de riesgo en el momento inicial del estudio (corte basal) puede haber ocasionado un sesgo por “dilución de la regresión”. Es posible que los factores de riesgo cambien a lo largo del seguimiento, y la ausencia de nuevas valoraciones causa que los sujetos queden incluidos durante todo el tiempo en una categoría aunque cambie alguno de ellos. Esta limitación en el seguimiento genera habitualmente una reducción de la potencia para encontrar asociaciones de los variables analizadas en la variable resultado (mortalidad). A pesar de ello, en el estudio NEDICES los datos son suficientes para poder obtener conclusiones significativas y relevantes sobre el papel de la colesterolemia en la mortalidad global y por causas específicas.

La obtención de muestras de sangre como único dato para el diagnóstico de hipercolesterolemia se ha demostrado limitada en la Fase 1, en la que tenían más precisión y fiabilidad los diagnósticos obtenidos a través de la revisión de historias clínicas. Esta observación es concordante con la posibilidad de que determinaciones puntuales (“casuales”) de los niveles plasmáticos de colesterol puedan resultar en valores altos o bajos en sujetos sin o con la enfermedad. Esta limitación se trató de

solventar mediante el análisis de la colesterolemia categorizada en cuartiles, aunque la frecuencia de este fenómeno sea probablemente baja en comparación con los datos obtenidos del conjunto de la cohorte.

Solamente se obtuvieron muestras de sangre en dos de las tres áreas geográficas incluidas en el estudio NEDICES, aunque no es probable que los resultados fueran diferentes si se hubiera incluido la tercera área de población. Sin embargo, esta selección sí disminuyó el tamaño muestral, lo que limitó posiblemente la significación de los análisis de subgrupos, sobre todo para la mortalidad por causas específicas. No se obtuvieron datos acerca de las fracciones de colesterol plasmático ni de los triglicéridos, que son parámetros adicionales que modifican la relación entre las lipoproteínas plasmáticas y la mortalidad.

El presente estudio es, hasta la fecha, el primero en analizar la relación entre hipercolesterolemia y mortalidad en una cohorte poblacional española. También es el primero que ha utilizado modelos estadísticos que tienen en cuenta el efecto de los riesgos competitivos sobre la mortalidad inducida por otras causas (modelo de regresión de Fine-Gray). Es llamativo que todos los estudios publicados que han evaluado la relación entre colesterol plasmático y mortalidad por causas específicas en ancianos han utilizado el modelo de riesgos proporcionales de Cox para el análisis, sin tener en cuenta el efecto de otras causas de muerte (tratando las muertes por otras causas diferentes a las analizadas como casos censurados), lo que puede modificar las relaciones existentes entre ellos en un sentido u otro. No se pudieron estimar algunos de los riesgos de mortalidad por causas específicas asociados a los cuartiles de colesterolemia debido a la reducción de la muestra (incluidas dos de las tres áreas estudiadas) y al aumento de requerimientos de los modelos de Fine-Gray al aumentar las categorías descriptivas del colesterol (variable binaria para la hipercolesterolemia declarada, frente a una variable categórica con cuatro categorías para los cuartiles de colesterol).

Los análisis multivariantes en la cohorte NEDICES, como en estudios previos, incluyeron variables de control sobre datos sociodemográficos y enfermedades prevalentes que potencialmente modifican las tasas de mortalidad asociadas a la colesterolemia. No se disponía de la información necesaria para obtener los datos de índices de comorbilidad ampliamente utilizados en la actualidad, como el de Charlson (Charlson, Pompei, Ales y MacKenzie, 1987), ni de otros datos analíticos que reflejaran fragilidad o malnutrición, como la albúmina o la proteína C reactiva, pero se utilizaron datos sobre capacidad funcional, salud objetiva (incluyendo comorbilidades y fármacos consumidos) y salud subjetiva.

4. Implicaciones para la práctica clínica

Los resultados de estos estudios permiten establecer la confianza con la que, en la práctica diaria, un clínico puede conocer el verdadero estado de colesterolemia de un paciente al que atiende. Una declaración de hipercolesterolemia por el paciente tiene una alta especificidad, por lo que será muy probable que ese paciente concreto tenga un antecedente real de hipercolesterolemia. Sin embargo, la negación de hipercolesterolemia por el paciente no permitirá excluir el diagnóstico y requerirá de un análisis de sangre específico para confirmarlo en caso de ser necesario para su proceso asistencial.

Los valores bajos de colesterol plasmático son un predictor independiente de mortalidad global y por algunas causas concretas, o puede ser reflejo de un empeoramiento del estado de salud de un paciente concreto y ser un dato relevante de cara a establecer un diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

5. Implicaciones en investigación

Estos resultados, en congruencia con los datos previos de la literatura, parecen confirmar la especial relación entre hipercolesterolemia y mortalidad global y por causas específicas entre la población anciana. Están justificados estudios adicionales, tanto epidemiológicos como de laboratorio, que indaguen acerca del mecanismo subyacente en el aumento de la mortalidad entre los sujetos ancianos con niveles plasmáticos bajos de colesterol, y en cómo se justifica esta relación más allá de la causalidad inversa o de la coexistencia de un sesgo natural de selección previo sobre los sujetos que no alcanzan la edad de 65 años.

La investigación en validez y/o concordancia de los elementos de la historia clínica es útil y necesaria para una correcta interpretación de la información obtenida directamente de los pacientes en la práctica clínica diaria. La hipercolesterolemia declarada por los sujetos no es un parámetro fiable en los estudios epidemiológicos.

VII. CONCLUSIONES

1. La hipercolesterolemia declarada tiene una baja sensibilidad y una alta especificidad, y su rendimiento diagnóstico es mayor entre poblaciones de ancianos con alta prevalencia de hipercolesterolemia.
2. La fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada con respecto a una prueba de referencia es de baja a moderada, y varía dependiendo fundamentalmente de la prevalencia de hipercolesterolemia en la población estudiada.
3. La hipercolesterolemia declarada por el sujeto debe ser interpretada con cautela en la práctica clínica habitual, y no es un parámetro suficientemente válido ni fiable para ser utilizado como método de cribado en estudios de investigación epidemiológica.
4. Es deseable potenciar la investigación acerca del rendimiento diagnóstico de los elementos de la historia clínica con el objetivo de conocer la utilidad y las limitaciones de la información que el médico recoge durante la práctica clínica habitual.
5. La hipercolesterolemia declarada o determinada es un factor protector independiente frente a la mortalidad global a largo plazo entre los sujetos de 65 años en adelante.
6. La hipercolesterolemia declarada o determinada no es un factor de riesgo independiente para la mortalidad por el conjunto de causas vasculares a largo plazo entre los sujetos de 65 años en adelante.
7. La hipercolesterolemia declarada o determinada es un factor protector independiente frente a la mortalidad por causas no vasculares a largo plazo entre los sujetos de 65 años en adelante.

8. La reducción de la mortalidad global y no vascular asociada a la hipercolesterolemia entre los ancianos parece depender principalmente de la disminución de la mortalidad por neoplasias, enfermedades respiratorias e infecciones por una relación directa, más allá de las limitaciones metodológicas, variabilidad del diseño y sesgos de los estudios en los que se demuestra.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Agner, E. y Hansen, P. F. (1983). Fasting serum cholesterol and triglycerides in a ten-year prospective study in old age. *Acta medica Scandinavica*, 214(1), 33-41.
- Ahluwalia, I. B., Tessaro, I., Rye, S. y Parker, L. (2009). Self-reported and clinical measurement of three chronic disease risks among low-income women in West Virginia. *Journal of women's health* (2002), 18(11), 1857-1862.
- Akerblom, J. L., Costa, R., Luchsinger, J. A., Manly, J. J., Tang, M. X., Lee, J. H., ... Schupf, N. (2008). Relation of plasma lipids to all-cause mortality in Caucasian, African-American and Hispanic elders. *Age and ageing*, 37(2), 207-213.
- Allen Maycock, C. A., Muhlestein, J. B., Horne, B. D., Carlquist, J. F., Bair, T. L., Pearson, R. R., ... Anderson, J. L. (2002). Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(10), 1777-1785.
- Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Callahan, A., Goldstein, L. B., Hennerici, M., Rudolph, A. E., ... Zivin, J. A. (2006). High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*, 355(6), 549-559.
- Amarenco, P. y Steg, P. G. (2007). The paradox of cholesterol and stroke. *Lancet (London, England)*, 370(9602), 1803-1804.
- Anderson, K. M., Castelli, W. P. y Levy, D. (1987). Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*, 257(16), 2176-2180.
- Anónimo. (1978). Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. The pooling project research group. *Journal of chronic diseases*, 31(4), 201-306.
- Anónimo. (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet (London, England)*, 344(8934), 1383-1389.
- Anónimo (1995). Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet (London, England)*, 346(8991-8992), 1647-1653.
- Anónimo. (1997). Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *International journal of epidemiology*, 26(5), 995-1002.
- Anum, E. A. y Adera, T. (2004). Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: A meta-analysis. *Annals of Epidemiology*, 14(9), 705-721.

- Arnett, D. K., Jacobs, D. R., Luepker, R. V, Blackburn, H., Armstrong, C. y Claas, S. A. (2005). Twenty-year trends in serum cholesterol, hypercholesterolemia, and cholesterol medication use: the Minnesota Heart Survey, 1980-1982 to 2000-2002. *Circulation*, 112(25), 3884-3891.
- Barratt, A., Wyer, P. C., Hatala, R., McGinn, T., Dans, A. L., Keitz, S., ... Guyatt, G. (2004). Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 171(4), 353-358.
- Behar, S., Graff, E., Reicher-Reiss, H., Boyko, V., Benderly, M., Shotan, A. y Brunner, D. (1997). Low total cholesterol is associated with high total mortality in patients with coronary heart disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *European heart journal*, 18(1), 52-59.
- Benfante, R. J., Reed, D. M., MacLean, C. J. y Yano, K. (1989). Risk factors in middle age that predict early and late onset of coronary heart disease. *Journal of clinical epidemiology*, 42(2), 95-104.
- Benfante, R. y Reed, D. (1990). Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA*, 263(3), 393-396.
- Bengtsson, C., Bengtsson, A., Costenbader, K., Jonsen, A., Rantapaa-Dahlqvist, S., Sturfelt, G. y Nived, O. (2011). Systemic lupus erythematosus and cardiac risk factors: medical record documentation and patient adherence. *Lupus*, 20(10).
- Bermejo, F., Gabriel, R., Vega, S., Morales, J. M., Rocca, W. A. y Anderson, D. W. (2001). Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: An illustration from central Spain. *Neuroepidemiology*, 20(4), 225-231.
- Bermejo-Pareja, F. (2003). Reflexiones sobre el cribado de enfermedades neurológicas. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 18 Suppl 2, 29-38.
- Bermejo-Pareja, F, Benito-León, J. y Castilla Rilo, J. (2007). *Cohorte de ancianos NEDICES*. Madrid: EDIMSA.
- Berry, J. D., Dyer, A., Cai, X., Garside, D. B., Ning, H., Thomas, A., ... Lloyd-Jones, D. M. (2012). Lifetime risks of cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*, 366(4), 321-9.
- Blauw, G. J., Lagaay, A. M., Smelt, A. H. y Westendorp, R. G. (1997). Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 28(5), 946-50.

- Bowlin, S. J., Morrill, B. D., Nafziger, a N., Lewis, C. y Pearson, T. A. (1996). Reliability and changes in validity of self-reported cardiovascular disease risk factors using dual response: the behavioral risk factor survey. *Journal of clinical epidemiology*, 49(5), 511-517.
- Bowlin, S. J., Morrill, B. D., Nafziger, A. N., Jenkins, P. L., Lewis, C. y Pearson, T. A. (1993). Validity of cardiovascular disease risk factors assessed by telephone survey: The behavioral risk factor survey. *Journal of clinical epidemiology*, 46(6):561-571.
- Brescianini, S., Maggi, S., Farchi, G., Mariotti, S., Di Carlo, A., Baldereschi, M. e Inzitari, D. (2003). Low total cholesterol and increased risk of dying: Are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the italian longitudinal study on aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(7), 991-996.
- Bucher, H. C., Griffith, L. E. y Guyatt, G. H. (1999). Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19(2), 187-195.
- Buckland, G., Agudo, A., Travier, N., Huerta, J. M., Cirera, L., Tormo, M.-J., ... González, C. A. (2011). Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *The British journal of nutrition*, 106(10), 1581-1591.
- Byington, R. P., Jukema, J. W., Salonen, J. T., Pitt, B., Bruschke, A. V, Hoen, H., ... Mancini, G. B. (1995). Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation*, 92(9), 2419-2425.
- Camilleri, R. (2015). A meta-analysis of the reliability of the history in suspected poisoning. *The journal of emergency medicine*, 48(6), 679-684.
- Carcaillon, L., Blanco, C., Alonso-Bouzón, C., Alfaro-Acha, A., Garcia-García, F. J. y Rodríguez-Mañas, L. (2012). Sex differences in the association between serum levels of testosterone and frailty in an elderly population: The Toledo Study for Healthy Aging. *PLoS ONE*, 7(3), e32401.
- Carriere, I., Dupuy, A. M., Lacroux, A., Cristol, J. P. y Delcourt, C. (2008). Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(5), 84084-84086.
- Casiglia, E., Mazza, A., Tikhonoff, V., Scarpa, R., Schiavon, L. y Pessina, A. C. (2003). Total cholesterol and mortality in the elderly. *Journal of internal medicine*, 254(4), 353-362.
- Casiglia, E., Spolaore, P., Ginocchio, G., Colangeli, G., Di Menza, G., Marchioro, M., ... Ambrosio, G. B. (1993). Predictors of mortality in very old subjects aged 80 years or over. *European journal of epidemiology*, 9(6), 577-586.

- Castelli, W. P., Wilson, P. W., Levy, D. y Anderson, K. (1989). Cardiovascular risk factors in the elderly. *The American journal of cardiology*, 63(16), 12H-19H.
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. y MacKenzie, R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40(5), 373-383.
- Chmielewski, M., Verduijn, M., Drechsler, C., Lindholm, B., Stenvinkel, P., Rutkowski, B., ... Dekker, F. W. (2011). Low cholesterol in dialysis patients--causal factor for mortality or an effect of confounding? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 26(10), 3325-3331.
- Clarke, R., Lewington, S., Youngman, L., Sherliker, P., Peto, R., y Collins, R. (2002). Underestimation of the importance of blood pressure and cholesterol for coronary heart disease mortality in old age. *European heart journal*, 23(4), 286-293.
- Colditz, G. A., Martin, P., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Sampson, L., Rosner, B., ... Speizer, F. E. (1986). Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *American journal of epidemiology*, 123(5), 894-900.
- Corti, M. C., Guralnik, J. M., Salive, M. E., Harris, T., Ferrucci, L., Glynn, R. J. y Havlik, R. J. (1997). Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Annals of internal medicine*, 126(10), 753-760.
- Costenbader, K. H., Wright, E., Liang, M. H. y Karlson, E. W. (2004). Cardiac risk factor awareness and management in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 51(6), 983-988.
- Criqui, M. H. (1991). Cholesterol, primary and secondary prevention, and all-cause mortality. *Annals of internal medicine*, 115(12), 973-976.
- Croyle, R. T., Loftus, E. F., Barger, S. D., Sun, Y. C., Hart, M. y Gettig, J. (2006). How well do people recall risk factor test results? Accuracy and bias among cholesterol screening participants. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 25(3), 425-432.
- Cullen, P., Schulte, H. y Assmann, G. (1997). The Münster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. *Circulation*, 96(7), 2128-2136.
- D'Agostino, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M. y Kannel, W. B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117(6), 743-753.

- Deedwania, P., Stone, P. H., Bairey Merz, C. N., Cosin-Aguilar, J., Koylan, N., Luo, D., ... Tzivoni, D. (2007). Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*, 115(6), 700-707.
- Deeks, J. J., Macaskill, P. e Irwig, L. (2005). The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *Journal of clinical epidemiology*, 58(2005), 882-893.
- Delgado, M. (2015). *Revisión sistemática de estudios. Metaanálisis* (5a ed.). Barcelona: Signo.
- Delgado Rodríguez, M., Llorca Díaz, J. y Doménech Massons, J. (2012). *Estudios de cohortes*. Barcelona: Signo.
- Deville, W. L., Buntinx, F., Bouter, L. M., Montori, V. M., de Vet, H. C. W., van der Windt, D. A. W. M., y Bezemer, P. D. (2002). Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC medical research methodology*, 2, 9.
- Dickerson, J. B., McNeal, C. J., Tsai, G., Rivera, C. M., Smith, M. L., Ohsfeldt, R. L. y Ory, M. G. (2014). Can an Internet-based health risk assessment highlight problems of heart disease risk factor awareness? A cross-sectional analysis. *Journal of medical Internet research*, 16(4), e106.
- Doménech, J. (2013a). *Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 14. Medida del cambio: Análisis de diseños con medidas intrasujeto. Estudio de la concordancia* (14a ed.). Barcelona: Signo.
- Doménech, J. (2013b). *Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 3. Teoría y cálculo de probabilidades. Pruebas diagnósticas* (14a ed.). Barcelona: Signo.
- Doménech, J. y Navarro, J. (2014). *Análisis de la supervivencia y modelo de riesgos proporcionales de Cox*. Barcelona: Signo.
- Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S., Whitney, E., Shapiro, D. R., Beere, P. A., ... Gotto, A. M. (1998). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, 279(20), 1615-1622.
- Dyker, A. G., Weir, C. J. y Lees, K. R. (1997). Influence of cholesterol on survival after stroke: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 314(7094), 1584-1588.
- El Fakiri, F., Bruijnzeels, M. A. y Hoes, A. W. (2007). No evidence for marked ethnic differences in accuracy of self-reported diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Journal of clinical epidemiology*, 60(12), 1271-1279.

- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., ... Martínez-González, M. A. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine*, 368(14), 1279-1290.
- Fagan, T. (1975). Letter: Nomogram for Bayes theorem. *The New England journal of medicine*, 293(5), 257.
- Fagot-Campagna, A., Hanson, R. L., Narayan, K. M., Sievers, M. L., Pettitt, D. J., Nelson, R. G. y Knowler, W. C. (1997). Serum cholesterol and mortality rates in a Native American population with low cholesterol concentrations: a U-shaped association. *Circulation*, 96(5), 1408-1415.
- Feingold, K. R., Funk, J. L., Moser, A. H., Shigenaga, J. K., Rapp, J. H. y Grunfeld, C. (1995). Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infection and immunity*, 63(5), 2041-2046.
- Fernández-Montero, A., Beunza, J. J., Bes-Rastrollo, M., Barrio, M. T., de la Fuente-Arrillaga, C., Moreno-Galarraga, L. y Martínez-González, M. A. (2011). Validación de los componentes del síndrome metabólico autodeclarados en un estudio de cohortes. *Gaceta sanitaria / S.E.S.P.A.S.*, 25(4), 303-307.
- Ferrara, A., Barrett-Connor, E. y Shan, J. (1997). Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women. The Rancho Bernardo Study 1984-1994. *Circulation*, 96(1), 37-43.
- Fourrier-Réglat, A., Cuong, H. M., Lassalle, R., Depont, F., Robinson, P., Droz-Perroteau, C., ... Moore, N. (2010). Concordance between prescriber- and patient-reported previous medical history and NSAID indication in the CADEUS cohort. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 19(5), 474-481.
- Frost, P. H., Davis, B. R., Burlando, A. J., Curb, J. D., Guthrie, G. P., Isaacsohn, J. L., ... Stamler, J. (1996). Serum lipids and incidence of coronary heart disease. Findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Circulation*, 94(10), 2381-2388.
- Garcia-Garcia, F. J., Gutierrez Avila, G., Alfaro-Acha, A., Amor Andres, M. S., De La Torre Lanza, M. D. L. A., Escribano Aparicio, M. V., ... Rodriguez-Manas, L. (2011). The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo study for healthy aging. *Journal of nutrition, health and aging*, 15(10), 852-856.
- Glynn, R. J., Koenig, W., Nordestgaard, B. G., Shepherd, J. y Ridker, P. M. (2010). Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 152(8), 488-496, W174.

- Grimes, D. A. y Schulz, K. F. (2005). Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet*, 365(9469), 1500-1505.
- Grove, W. M., Andreasen, N. C., McDonald-Scott, P., Keller, M. B. y Shapiro, R. W. (1981). Reliability studies of psychiatric diagnosis. Theory and practice. *Archives of general psychiatry*, 38(4), 408-413.
- Grundey, S. M., Cleeman, J. I., Rifkind, B. M. y Kuller, L. H. (1999). Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Archives of internal medicine*, 159(15), 1670-1678.
- Harris, T., Feldman, J. J., Kleinman, J. C., Ettinger, W. H., Makuc, D. M. y Schatzkin, A. G. (1992). The low cholesterol-mortality association in a national cohort. *Journal of clinical epidemiology*, 45(6), 595-601.
- Hayden, S. R. y Brown, M. D. (1999). Likelihood ratio: A powerful tool for incorporating the results of a diagnostic test into clinical decisionmaking. *Annals of emergency medicine*, 33(5), 575-580.
- Heart Protection Study Collaborative Group. (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 360(9326), 7-22.
- Heiss, G., Tamir, I., Davis, C. E., Tyroler, H. A., Rifkind, B. M., Schonfeld, G., ... Frantz, I. D. (1980). Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation*, 61(2), 302-315.
- Higgins, J. P. T. y Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*, 21(11), 1539-1558.
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J. y Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327(7414), 557-560.
- Higgins, M. y Keller, J. B. (1992). Cholesterol, coronary heart disease, and total mortality in middle-aged and elderly men and women in Tecumseh. *Annals of epidemiology*, 2(1-2), 69-76.
- Holme, I. (1990). An analysis of randomized trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease incidence. *Circulation*, 82(6), 1916-1924.
- Houterman, S., Verschuren, W. M., Giampaoli, S., Nissinen, A., Feskens, E. J., Menotti, A. y Kromhout, D. (2000). Total but not high-density lipoprotein cholesterol is consistently associated with coronary heart disease mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands. *Epidemiology*, 11(3), 327-332.

- Houterman, S., Verschuren, W. M., Hofman, A. y Witteman, J. C. (1999). Serum cholesterol is a risk factor for myocardial infarction in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Journal of internal medicine*, 246(1), 25-33.
- Hu, P., Seeman, T. E., Harris, T. B. y Reuben, D. B. (2003). Does inflammation or undernutrition explain the low cholesterol-mortality association in high-functioning older persons? MacArthur studies of successful aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(1), 80-85.
- Huang, P. Y. A., Buring, J. E., Ridker, P. M. y Glynn, R. J. (2007). Awareness, accuracy, and predictive validity of self-reported cholesterol in women. *Journal of general internal medicine*, 22(5), 606-613.
- Huerta, J. M., José Tormo, M., Egea-Caparrós, J. M., Ortola-Devesa, J. B. y Navarro, C. (2009). Validez del diagnóstico referido de diabetes, hipertensión e hiperlipemia en población adulta española. Resultados del estudio DINO. *Revista española de cardiología*, 62(2), 143-152.
- Hunt, D., Young, P., Simes, J., Hague, W., Mann, S., Owensby, D., ... Tonkin, A. (2001). Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Annals of internal medicine*, 134(10), 931-940.
- Iribarren, C., Jacobs, D. R., Sidney, S., Claxton, A. J., Gross, M. D., Sadler, M. y Blackburn, H. (1997). Serum total cholesterol and risk of hospitalization, and death from respiratory disease. *International journal of epidemiology*, 26(6), 1191-202.
- Iribarren, C., Reed, D. M., Chen, R., Yano, K. y Dwyer, J. H. (1995). Low serum cholesterol and mortality. Which is the cause and which is the effect? *Circulation*, 92(9), 2396-2403.
- Iso, H., Jacobs, D. R., Wentworth, D., Neaton, J. D. y Cohen, J. D. (1989). Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *The New England journal of medicine*, 320(14), 904-910.
- Jacobs, J., D.R. e Iribarren, C. (2000). Invited commentary: Low cholesterol and nonatherosclerotic disease risk: A persistently perplexing question. *American journal of epidemiology*, 151(8), 748-751.
- Jie, C., Rongbo, L. y Ping, T. (2014). The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: A meta-analysis. *European radiology*, 24(8), 1929-1941.
- Johansson, J., Hellénus, M. L., Elofsson, S. y Krakau, I. (1999). Self-report as a selection instrument in screening for cardiovascular disease risk. *American journal of preventive medicine*, 16(4), 322-324.

- Jónsson, A., Sigvaldason, H. y Sigfússon, N. (1997). Total cholesterol and mortality after age 80 years. *Lancet (London, England)*, 350(9093), 1778-1779.
- Kannel, W. B., Dawber, T. R., Friedman, G. D., Glennon, W. E., y McNamara, P. M. (1964). Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann internal medicine*, 61, 888-899.
- Karlamangla, A. S., Singer, B. H., Reuben, D. B. y Seeman, T. E. (2004). Increases in serum non-high-density lipoprotein cholesterol may be beneficial in some high-functioning older adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(4), 487-494.
- Klungel, O. H., de Boer, A., Paes, A. H., Seidell, J. C. y Bakker, A. (1999). Cardiovascular diseases and risk factors in a population-based study in The Netherlands: agreement between questionnaire information and medical records. *The Netherlands journal of medicine*, 55(4), 177-183.
- Knekt, P., Reunanen, A., Aromaa, A., Heliövaara, M., Hakulinen, T. y Hakama, M. (1988). Serum cholesterol and risk of cancer in a cohort of 39,000 men and women. *Journal of clinical epidemiology*, 41(6), 519-530.
- Kozarevic, D., McGee, D., Vojvodic, N., Gordon, T., Racic, Z., Zukel, W. y Dawber, T. (1981). Serum cholesterol and mortality: the Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. *American journal of epidemiology*, 114(1), 21-28.
- Kronmal, R. A., Cain, K. C., Ye, Z. y Omenn, G. S. (1993). Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Archives of internal medicine*, 153(9), 1065-1073.
- Landis, J. R. y Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159-174.
- Langsted, A., Freiberg, J. J. y Nordestgaard, B. G. (2008). Fasting and nonfasting lipid levels influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*, 118(20), 2047-2056.
- LaRosa, J. C. (2001). Prevention and treatment of coronary heart disease: who benefits? *Circulation*, 104(14), 1688-1692.
- LaRosa, J. C., Deedwania, P. C., Shepherd, J., Wenger, N. K., Greten, H., DeMicco, D. A. y Breazna, A. (2010). Comparison of 80 versus 10 mg of Atorvastatin on Occurrence of Cardiovascular Events After the First Event (from the Treating to New Targets [TNT] Trial). *The American journal of cardiology*, 105(3), 283-287.
- Lasheras, C., Fernandez, S. y Patterson, A. M. (2000). Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *The American journal of clinical nutrition*, 71(4), 987-992.

- Lewington, S., Whitlock, G. y Clarke, R. (2007). Cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet (London, England)*, 370(9602), 1829-1839.
- Lewis, S. J., Moye, L. A., Sacks, F. M., Johnstone, D. E., Timmis, G., Mitchell, J., ... Braunwald, E. (1998). Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Annals of internal medicine*, 129(9), 681-689.
- Lindenstrøm, E., Boysen, G. y Nyboe, J. (1994). Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 309(6946), 11-15.
- Liu, Y., Coresh, J., Eustace, J. A., Longenecker, J. C., Jaar, B., Fink, N. E., ... Klag, M. J. (2004). Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA*, 291(4), 451-459.
- Lloyd-Jones, D. M., Leip, E. P., Larson, M. G., D'Agostino, R. B., Beiser, A., Wilson, P. W. F., ... Levy, D. (2006). Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*, 113(6), 791-798.
- Looney, S. y Hagan, J. (2008). Statistical methods for assessing biomarkers and analyzing biomarker data. En C. Rao, J. Miller y D. Rao (Eds.), *Handbook of statistics 27. Epidemiology and medical statistics* (pp. 109-147). Amsterdam: Elsevier.
- Lowe, L. P., Greenland, P., Ruth, K. J., Dyer, A. R., Stamler, R. y Stamler, J. (1998). Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Archives of internal medicine*, 158(18), 2007-2014.
- Marchioli, R., Marfisi, R. M., Carinci, F. y Tognoni, G. (1996). Meta-analysis, clinical trials, and transferability of research results into practice. The case of cholesterol-lowering interventions in the secondary prevention of coronary heart disease. *Archives of internal medicine*, 156(11), 1158-1172.
- Martin, L. M., Leff, M., Calonge, N., Garrett, C. y Nelson, D. E. (2000). Validation of self-reported chronic conditions and health services in a managed care population. *American journal of preventive medicine*, 18(3), 215-218.
- Martín-Ponce, E., Santolaria, F., Alemán-Valls, M. R., González-Reimers, E., Martínez-Riera, A., Rodríguez-Gaspar, M. y Rodríguez-Rodríguez, E. (2010). Factors involved in the paradox of reverse epidemiology. *Clinical nutrition*, 29(4), 501-506.

- McAdams, M. A., Van Dam, R. M. y Hu, F. B. (2007). Comparison of self-reported and measured BMI as correlates of disease markers in US adults. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 15(1), 188-196.
- Miettinen, T. A., Pyörälä, K., Olsson, A. G., Musliner, T. A., Cook, T. J., Faergeman, O., ... Kjekshus, J. (1997). Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*, 96(12), 4211-4218.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (s. f.). *Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12*. Recuperado a 1 de enero de 2015, a partir de <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2013). *eCIE-Maps*. Recuperado a 1 de junio de 2015, a partir de <https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/cover/coverNews.html>
- Mittelmark, M. B., Psaty, B. M., Rautaharju, P. M., Fried, L. P., Borhani, N. O., Tracy, R. P., ... O'Leary, D. H. (1993). Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *American journal of epidemiology*, 137(3), 311-317.
- Monique Verschuren, W. M. y Kromhout, D. (1995). Total cholesterol concentration and mortality at a relatively young age: do men and women differ? *BMJ (Clinical research ed.)*, 311(7008), 779-783.
- Morales, J. M., Bermejo, F. P., Benito-León, J., Rivera-Navarro, J., Trincado, R., Gabriel S. R., ... Rodríguez, P. (2004). Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: A door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *Public health*, 118(6), 426-433.
- Morón, I., Novella, B. y Alcaraz, M. (2013). Criterios de utilización de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento y control de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular. Madrid: Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.
- Moses, L. E., Shapiro, D. y Littenberg, B. (1993). Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Statistics in medicine*, 12(14), 1293-1316.
- Muggah, E., Graves, E., Bennett, C. y Manuel, D. G. (2013). Ascertainment of chronic diseases using population health data: a comparison of health administrative data and patient self-report. *BMC public health*, 13, 16.
- Murabito, J. M., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H. y Wilson, W. F. (1997). Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*, 96(1), 44-49.

- Murdoch, M. y Wilt, T. J. (1997). Cholesterol awareness after case-finding: do patients really know their cholesterol numbers? *American journal of preventive medicine*, 13(4), 284-289.
- Naci, H., Brugts, J. J., Fleurence, R. y Ades, A. E. (2013). Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 106(4), 299-306.
- Natarajan, S., Lipsitz, S. R. y Nietert, P. J. (2002). Self-report of high cholesterol: Determinants of validity in U. S. adults. *Am J Prev Med*, 23(1), 13-21.
- Neaton, J. D., Blackburn, H., Jacobs, D., Kuller, L., Lee, D. J., Sherwin, R., ... Wentworth, D. (1992). Serum Cholesterol level and mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Archives of internal medicine*, 152(7), 1490-1500.
- Neil, H. A. W., DeMicco, D. A., Luo, D., Betteridge, D. J., Colhoun, H. M., Durrington, P. N., ... Hitman, G. A. (2006). Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes care*, 29(11), 2378-2384.
- Newell, S., Girgis, A., Sanson-Fisher, R. e Ireland, M. (2000). Accuracy of patients' recall of Pap and cholesterol screening. *American journal of public health*, 90(9), 1431-1435.
- Newson, R. S., Felix, J. F., Heeringa, J., Hofman, A., Witteman, J. C. M. y Tiemeier, H. (2011). Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(10), 1779-1785.
- Northridge, M. E. (1995). Public health methods--attributable risk as a link between causality and public health action. *American journal of public health*, 85(9), 1202-1204.
- Okura, Y., Urban, L. H., Mahoney, D. W., Jacobsen, S. J. y Rodeheffer, R. J. (2004). Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. *Journal of clinical epidemiology*, 57(10), 1096-1103.
- Olazarán, J., Mouronte, P. y Bermejo, F. (2005). Validez clínica de dos escalas de actividades instrumentales en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 20(8), 395-401.
- Olsen, T. S., Christensen, R. H. B., Kammergaard, L. P. y Andersen, K. K. (2007). Higher total serum cholesterol levels are associated with less severe strokes and lower all-cause mortality: Ten-year follow-up of ischemic strokes in the Copenhagen stroke study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 38(10), 2646-2651.

- Perryman, S. J. y Beerman, K. A. (1997). Know your numbers: comparing participants and nonparticipants in a university health screening program. *Journal of American college health : J of ACH*, 46(2), 87-91.
- Petersen, L. K., Christensen, K. y Kragstrup, J. (2010). Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age and ageing*, 39(6), 674-680.
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., Bates, D., Detels, R., ... Butzke, C. (1981). A survey diagnostic tool for senile dementia. *American journal of epidemiology*, 114(4), 515-527.
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M. y Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of gerontology*, 37(3), 323-329.
- Psaty, B. M., Anderson, M., Kronmal, R. A., Tracy, R. P., Orchard, T., Fried, L. P., ... Furberg, C. D. (2004). The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The cardiovascular health study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(10), 1639-1647.
- R Core Team. (2015). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Recuperado a partir de <http://www.r-project.org/>
- Räihä, I., Marniemi, J., Puukka, P., Toikka, T., Ehnholm, C. y Sourander, L. (1997). Effect of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins on vascular and nonvascular mortality in the elderly. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 17(7), 1224-1232.
- Ray, K. K. (2010). Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: : a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Archives of internal medicine*, 170(12), 1024-1031.
- Robinson, J. R., Young, T. K., Roos, L. L. y Gelskey, D. E. (1997). Estimating the burden of disease. Comparing administrative data and self-reports. *Medical care*, 35(9), 932-947.
- Romero, J. Z., Plana, M. N. y Santos, V. A. (2009). Estudios de evaluación de la validez de una prueba diagnóstica : revisión sistemática y metanálisis. *Nefrología*, 29(6), 15-20.
- Rosen, T. y Olsen, J. (2006). Invited commentary: the art of making questionnaires better. *American journal of epidemiology*, 164(12), 1145-1149.
- Rubin, S. M., Sidney, S., Black, D. M., Browner, W. S., Hulley, S. B. y Cummings, S. R. (1990). High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. *Annals of internal medicine*, 113(12), 916-920.

- Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moya, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., ... Braunwald, E. (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *The New England journal of medicine*, 335(14), 1001-1009.
- Savarese, G., Gotto, A. M., Paolillo, S., D'Amore, C., Losco, T., Musella, F., ... Perrone-Filardi, P. (2013). Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(22), 2090-2099.
- Schatz, I. J., Masaki, K., Yano, K., Chen, R., Rodriguez, B. L. y Curb, J. D. (2001). Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 358(9279), 351-355.
- Schupf, N., Costa, R., Luchsinger, J., Tang, M. X., Lee, J. H. y Mayeux, R. (2005). Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(2), 219-226.
- Scranton, R. E., Sesso, H. D., Glynn, R. J., Levenson, J. W., Stedman, M., Gagnon, D. y Gaziano, J. M. (2005). Characteristics associated with differences in reported versus measured total cholesterol among male physicians. *Journal of primary prevention*, 26(1), 51-61.
- Sever, P. S., Dahlöf, B., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, G., Caulfield, M., ... Ostergren, J. (2003). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 361(9364), 1149-1158.
- Sharp, S. J. y Pocock, S. J. (1997). Time trends in serum cholesterol before cancer death. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 8(2), 132-136.
- Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B., Bollen, E. L. E. M., Buckley, B. M., Cobbe, S. M., ... Westendorp, R. G. J. (2002). Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 360(9346), 1623-1630.
- Smith, G. D., Shipley, M. J., Marmot, M. G. y Rose, G. (1992). Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA*, 267(1), 70-76.
- Song, F., Khan, K. S., Dinnes, J. y Sutton, A. J. (2002). Asymmetric funnel plots and publication bias in meta-analyses of diagnostic accuracy. *International journal of epidemiology*, 31(1), 88-95.

- St Sauver, J. L., Hagen, P. T., Cha, S. S., Bagniewski, S. M., Mandrekar, J. N., Curoe, A. M., ... Jacobsen, S. J. (2005). Agreement between patient reports of cardiovascular disease and patient medical records. *Mayo Clinic proceedings*, 80(2), 203-210.
- Stamler, J., Wentworth, D. y Neaton, J. D. (1986). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*, 256(20), 2823-2828.
- Sun, S. (2011). Meta-analysis of Cohen's kappa. *Health services and outcomes research methodology*, 11(3-4), 145-163.
- Takagi, H. y Umemoto, T. (2013). Total cholesterol and vascular mortality: A meta-regression. *Epidemiology*, 24 (5), 775-776.
- Takata, Y., Ansai, T., Soh, I., Awano, S., Nakamichi, I., Akifusa, S., ... Sonoki, K. (2014). Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population. *Clinical interventions in aging*, 9, 293-300.
- Taylor, A., Grande, E. D., Gill, T., Pickering, S., Grant, J., Adams, R. y Phillips, P. (2010). Comparing self-reported and measured high blood pressure and high cholesterol status using data from a large representative cohort study. *Australian and New Zealand journal of public health*, 34(4), 394-400.
- Taylor, F., Huffman, M. D., Macedo, A. F., Moore, T. H. M., Burke, M., Davey Smith, G., ... Ebrahim, S. (2013). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1, CD004816. doi:10.1002/14651858.CD004816.pub5
- Tisnado, D. M., Adams, J. L., Liu, H., Damberg, C. L., Chen, W. P., Hu, F. A., ... Kahn, K. L. (2006). What is the concordance between the medical record and patient self-report as data sources for ambulatory care? *Medical care*, 44(2), 132-140.
- Tolonen, H., Keil, U., Ferrario, M. y Evans, A. (2005). Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. *International journal of epidemiology*, 34(1), 181-192.
- Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C. y Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *The New England journal of medicine*, 348(26), 2599-2608.
- Trichopoulou, A., Orfanos, P., Norat, T., Bueno-de-Mesquita, B., Ocké, M. C., Peeters, P. H. M., ... Trichopoulos, D. (2005). Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7498), 991.

- Tuikkala, P., Hartikainen, S., Korhonen, M. J., Lavikainen, P., Kettunen, R., Sulkava, R. y Enlund, H. (2010). Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population: a six-year follow-up. *Scandinavian journal of primary health care*, 28(2), 121-127.
- Ulmer, H., Kelleher, C., Diem, G. y Concin, H. (2004). Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *Journal of women's health* (2002), 13(1), 41-53.
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1-48.
- Villarejo Galende, A. (2011). *Mortalidad asociada a demencia en la cohorte NEDICES*. Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
- Volpato, S., Leveille, S. G., Corti, M. C., Harris, T. B. y Guralnik, J. M. (2001). The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(9), 1142-1147.
- Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C. y Vandenbroucke, J. P. (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of clinical epidemiology*, 61(4), 344-349.
- Wang, T. Y., Newby, L. K., Chen, A. Y., Mulgund, J., Roe, M. T., Sonel, A. F., ... Peterson, E. D. (2009). Hypercholesterolemia paradox in relation to mortality in acute coronary syndrome. *Clinical cardiology*, 32(9), 22-28.
- Weiss, J. J., Osorio, G., Ryan, E., Marcus, S. M. y Fishbein, D. A. (2010). Prevalence and patient awareness of medical comorbidities in an urban AIDS clinic. *AIDS patient care and STDs*, 24(1), 39-48.
- Wenger, N. K., Lewis, S. J., Herrington, D. M., Bittner, V. y Welty, F. K. (2007). Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Annals of internal medicine*, 147(1), 1-9.
- Weverling-Rijnsburger, A. W., Blauw, G. J., Lagaay, A. M., Knook, D. L., Meinders, A. E. y Westendorp, R. G. (1997). Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet (London, England)*, 350(9085), 1119-1123.
- Weverling-Rijnsburger, A. W., Jonkers, I. J., van Exel, E., Gussekloo, J. y Westendorp, R. G. (2003). High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Archives of internal medicine*, 163(13), 1549-1554.

- White, A. D., Hames, C. G. y Tyroler, H. A. (1992). Serum cholesterol and 20-year mortality in black and white men and women aged 65 and older in the Evans County Heart Study. *Annals of epidemiology*, 2(1-2), 85-91.
- Whiting, P. F., Rutjes, A. W. S., Westwood, M. E., Mallett, S., Deeks, J. J., Reitsma, J. B., ... Bossuyt, P. M. M. (2011). QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*.
- Wilt, T. J., Bloomfield, H. E., MacDonald, R., Nelson, D., Rutks, I., Ho, M., ... Sales, A. (2004). Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Archives of internal medicine*, 164(13), 1427-1436.
- Zamora, J., Abaira, V., Muriel, A., Khan, K. y Coomarasamy, A. (2006). Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC medical research methodology*, 6, 31.
- Zhelev, Z., Hyde, C., Youngman, E., Rogers, M., Fleming, S., Slade, T., ... Nikolaou, V. (2015). Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h15.
- Zimetbaum, P., Frishman, W. H., Ooi, W. L., Derman, M. P., Aronson, M., Gidez, L. I. y Eder, H. A. (1992). Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The Bronx Aging Study. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology / American Heart Association*, 12(4), 416-423.

IX. RESUMEN

Resumen:

Introducción:

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo cardiovascular bien establecido para todos los grupos de edad. Los medicamentos que disminuyen la concentración plasmática de colesterol, sobre todo las estatinas, provocan una reducción de la incidencia de cardiopatía isquémica y de muerte por enfermedad cardiovascular, sobre todo en prevención secundaria. Sin embargo, los niveles de colesterol plasmático total elevados se han asociado a una disminución de la mortalidad entre ciertos grupos de sujetos, sobre todo entre los ancianos. Se ha atribuido esta relación a un sesgo de selección (muerte precoz de sujetos con alto riesgo cardiovascular) o a la causalidad inversa (los niveles bajos de colesterol son consecuencia de una enfermedad grave intercurrente), aunque estos mecanismos no explican por completo la asociación. Los estudios de cohortes que analizan esta denominada “paradoja del colesterol”, como mucho otros, en ocasiones basan su información en las respuestas que los sujetos participantes aportan con respecto a sus antecedentes médicos. Sin embargo, a pesar de la frecuencia con la que se elaboran historias clínicas cada día en las consultas médicas, hasta ahora no se conoce la confianza con la que se recoge la información acerca de la hipercolesterolemia declarada por el sujeto.

Objetivos:

1. Determinar la validez del diagnóstico de hipercolesterolemia declarada;
2. Determinar la fiabilidad del diagnóstico de hipercolesterolemia declarada.
3. Determinar la mortalidad global y por causas específicas asociada a la hipercolesterolemia declarada entre los participantes en la cohorte poblacional NEDICES.

4. Confirmar la asociación, en caso de existir, de los niveles plasmáticos de colesterol con la mortalidad global y por causas específicas en ancianos de la cohorte NEDICES.

Resultados:

En una primera fase, para determinar de la forma más precisa posible los parámetros de fiabilidad y validez de la hipercolesterolemia declarada por el sujeto con respecto a una prueba diagnóstica de referencia (*gold standard*) se realizó una revisión sistemática con meta-análisis de los estudios publicados disponibles y analizables, a los que se añadieron los datos no publicados previamente del estudio Neurological Diseases in Central Spain (NEDICES) y del Toledo Study of Healthy Aging (TSHA). La calidad de los estudios incluidos fue moderada.

Los resultados de validez de la hipercolesterolemia declarada con respecto a una prueba de referencia fueron:

- Sensibilidad = 56,7% (IC 95% 55,9 - 57,4).
- Especificidad = 91,5% (IC 95% 91,1 - 91,8).
- Cociente de probabilidad positivo = 7,20 (IC 95% 4,34 - 11,94).
- Cociente de probabilidad negativo = 0,49 (0,43 - 0,57).
- Odds ratio diagnóstica = 14,89 (IC 95% 9,41 - 23,56).

El acuerdo obtenido entre la hipercolesterolemia declarada y la diagnosticada mediante una prueba de referencia fue de $\kappa = 0,393$ (IC 95% 0,334 – 0,453), en el rango de la concordancia de baja a moderada, mientras que el kappa ajustado por prevalencia y sesgo (PABAK) meta-analítico fue de 0,464 (IC 95% 0,339 – 0,588).

En una segunda fase, una vez establecida la fiabilidad y la validez del diagnóstico de la hipercolesterolemia declarada, se analizó la mortalidad asociada a la misma en la cohorte de ancianos NEDICES, y se confirmaron sus resultados mediante

el análisis de la relación entre los niveles plasmáticos de colesterol y la mortalidad global y por causas específicas. Un análisis de riesgos proporcionales de Cox demostró que la hipercolesterolemia declarada por los sujetos participantes tuvo una relación inversa con la mortalidad global y por causas no vasculares a los 13 años de seguimiento de la cohorte NEDICES (HR = 0,74; IC 95% 0,65 - 0,84), confirmando por tanto la existencia de un efecto protector. Esta relación no se modificó de forma relevante en los análisis de sensibilidad al excluir grupos potencialmente susceptibles de afectar a la mortalidad de la cohorte. El modelo de regresión para riesgos competitivos de Fine-Gray para evaluar la relación entre la hipercolesterolemia declarada y la mortalidad por causa vascular confirmó una ausencia de relación de la hipercolesterolemia con la mortalidad vascular de forma global (SHR = 1,02; IC 95% 0,79 - 1,31). La hipercolesterolemia sí se relacionó negativamente con la mortalidad por el conjunto de causas no vasculares, constituyendo por tanto un factor protector independiente de mortalidad para este grupo de causas (SHR = 0,72; IC 95% 0,62 - 0,85).

Los análisis de la mortalidad asociada a la hipercolesterolemia se repitieron para confirmar los hallazgos utilizando como variable independiente los niveles plasmáticos de colesterol total determinados en los sujetos de dos de las tres áreas de la cohorte NEDICES. Las razones de tasas ajustadas por todas las covariables incluidas en un modelo de regresión de Cox fueron menores entre los sujetos con niveles plasmáticos de colesterol en los cuartiles Q2 a Q4 con respecto a los sujetos con niveles en el primer cuartil (colesterol total <176 mg/dl) (HR para Q2 = 0,80; para Q3 HR = 0,86; y para Q4 HR = 0,77). El análisis multivariante mediante regresión de riesgos competitivos confirmó la asociación de los últimos cuartiles de colesterol plasmático con un incremento de la mortalidad por cardiopatía isquémica y con una reducción de la mortalidad por el conjunto de causas no vasculares, neoplasias, enfermedades respiratorias e infecciones.

Conclusiones:

1. La hipercolesterolemia declarada tiene una baja sensibilidad y una alta especificidad, y su rendimiento diagnóstico es mayor entre poblaciones de ancianos con alta prevalencia de hipercolesterolemia.
2. La fiabilidad de la hipercolesterolemia declarada con respecto a una prueba de referencia es de baja a moderada, y varía dependiendo fundamentalmente de la prevalencia de hipercolesterolemia en la población estudiada.
3. Es deseable potenciar la investigación acerca del rendimiento diagnóstico de los elementos de la historia clínica con el objetivo de conocer la utilidad y las limitaciones de la información que el médico recoge durante la práctica clínica habitual.
4. La hipercolesterolemia declarada o determinada es un factor protector independiente frente a la mortalidad global y por causas no vasculares a largo plazo entre los sujetos de 65 años en adelante, y no lo es para el conjunto de causas vasculares.
5. La reducción de la mortalidad global y no vascular asociada a la hipercolesterolemia entre los ancianos parece depender principalmente de la disminución de la mortalidad por neoplasias, enfermedades respiratorias e infecciones.

Summary:

Title:

Self-reported hypercholesterolemia among the elders from the NEDICES cohort: validity, diagnostic reliability, and related mortality.

Introduction:

Hypercholesterolemia is a well-known cardiovascular risk factor among people of all ages. Those drugs lowering the blood cholesterol levels - the most used are statins - cause a reduction of the ischemic heart disease incidence and of the cardiovascular mortality, mainly in secondary prevention. However, high blood cholesterol levels have been associated to a relatively decreased mortality among several groups of subjects, mainly the elders. This association has been attributed to a selection bias caused by early death of those people in a high cardiovascular risk; or to a reverse causality, low levels of blood cholesterol heralding a not-yet diagnosed severe disease. Nonetheless, these possible explanations are not fully satisfactory. Additionally, cohort studies addressing the so-called “cholesterol paradox” sometimes use medical information gathered by the patient or subject (self-reported). Despite the high number of clinical questions asked and answered in medical settings every day all around the world, the actual confidence with which this information about self-reported hypercholesterolemia is obtained remains unknown so far.

Aims:

1. To establish the validity of self-reported hypercholesterolemia diagnosis.
2. To establish the reliability of self-reported hypercholesterolemia.

3. To establish the overall and cause-specific hypercholesterolemia-related mortality among the population-based NEDICES cohort.
4. To confirm the association, if any, between blood cholesterol levels and overall and cause-specific mortality among the elders from the NEDICES cohort.

Results:

A first research phase was aimed to precisely establish the validity and reliability parameters for self-reported hypercholesterolemia respecting to a reference test (gold standard). A systematic review and meta-analysis was performed including ten previously published studies and two previously not published studies, the Neurological Diseases in Central Spain (NEDICES) and the Toledo Study of Healthy Aging (TSHA). Overall, the quality of the included studies was moderate.

The validity results for self-reported hypercholesterolemia were:

- Sensitivity = 56.7% (95% CI 55.9 – 57.4).
- Specificity = 91.5% (95% CI 91.1 – 91.8).
- Positive likelihood ratio = 7.20 (95% CI 4.34 – 11.94).
- Negative likelihood ratio = 0.49 (95% CI 0.43 – 0.57).
- Diagnostic odds ratio = 14.89 (95% CI 9.41 – 23.56).

The reliability (agreement) between self-reported hypercholesterolemia and a reference test was $\kappa = 0.393$ (95% CI 0.334 – 0.453), in the range of poor to moderate agreement. The meta-analytic prevalence-adjusted and bias-adjusted κ (PABAK) was 0.464 (95% CI 0.339 – 0.588).

The second phase consisted on a series of mortality analysis related to self-reported hypercholesterolemia in the NEDICES cohort of the elderly, whose results were confirmed by means of additional survival analyses on the relationship between the measured blood total cholesterol levels and overall and cause-specific mortality.

Cox proportional hazards model showed an inverse and significant association of self-reported hypercholesterolemia with all-cause and non-vascular cause mortality at 13 years of follow-up for the NEDICES cohort (HR = 0.74; 95% CI 0.65 – 0.84). This relationship was not modified along the course of several sensitivity analyses, sequentially excluding subgroups of subjects who possibly may have had influence on the overall mortality. A Fine-Gray competing risk regression model was performed in order to assess the association of self-reported hypercholesterolemia and cause-specific mortality, showing no relationship with vascular causes of death (SHR = 1.02; 95% CI 0.79 – 1.31). Self-reported hypercholesterolemia was inversely related to non-vascular causes of death, thus being an independent protection factor (SHR = 0.72; 95% CI 0.62 – 0.85).

In order to confirm the previous findings, the statistical method was re-run with the blood total cholesterol levels (obtained from the subjects of two of the three areas of the NEDICES cohort) as the independent variable. Total risk of death was lower among subjects with blood cholesterol levels in the second to fourth quartile, when compared to the first quartile (blood cholesterol for Q1 <176 mg/dl) (HR for Q2 = 0.80; for Q3 HR = 0.86; and for Q4 HR = 0.77). Competing risk regression model confirmed the previous finding of an increase in the risk of cardiovascular death among the higher quartiles of blood cholesterol, and a decrease in the risk of non-vascular, neoplastic, respiratory and infectious causes of death.

Conclusions:

1. Self-reported hypercholesterolemia shows a low sensitivity and a high specificity. Its diagnostic performance is higher among the elderly and among populations with high hypercholesterolemia prevalence.
2. The reliability of self-reported hypercholesterolemia compared to a reference test is low to moderate, and it varies depending on hypercholesterolemia prevalence as the main modifying factor.
3. Research aimed to maximize the knowledge on diagnostic performance of the elements of clinical history is warranted, in order to elucidate the usefulness and limitations gathered during routine clinical practice.
4. Self-reported or determined hypercholesterolemia is an independent protection factor for long-term overall and non-vascular mortality in the elderly, and it is not a risk factor for long-term vascular diseases-related mortality.
5. A decrease in the hypercholesterolemia-related overall and non-vascular mortality among the elderly depends on a relatively low risk of death from neoplasm, respiratory diseases, and infections.

X. ANEXOS

Anexo I: Preguntas y dominios de la escala QUADAS-2.

Fase 1: Establecer la pregunta objeto de la revisión:

- Pacientes: Ámbito, uso que se le va a dar a la prueba en evaluación, evaluaciones previas...
- Prueba en evaluación.
- Prueba de referencia (*gold standard*) y enfermedad que se pretende evaluar.

Fase 2: Revisar la adecuación de las preguntas al objeto de la revisión. Estudio piloto: Valoración por al menos dos observadores independientes, y establecer la concordancia entre observadores.

Fase 3: Dibujar un diagrama de flujo para cada estudio primario.

Fase 4: Valoración específica de los riesgos de sesgos (4 dominios) y dudas sobre la aplicabilidad de la prueba en evaluación (3 dominios). Cada dominio tiene unas preguntas específicas:

1) Dominio 1: Selección de pacientes:

a) Riesgo de sesgos:

- i) ¿El muestreo fue aleatorio o consecutivo?
- ii) ¿Se evitó el diseño de casos y controles?
- iii) ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?

b) Dudas sobre aplicabilidad:

- i) ¿Hay dudas sobre si los pacientes incluidos coinciden con la pregunta objeto de la revisión?

2) Dominio 2: Prueba en evaluación.

a) Riesgo de sesgos:

- i) ¿Se interpretó el resultado de la prueba en evaluación sin conocimiento del resultado de la prueba de referencia?
- ii) Si se utilizó un punto de corte, ¿estaba preestablecido?

b) Dudas sobre aplicabilidad:

- i) ¿Hay dudas sobre si la prueba en evaluación, su realización o su interpretación son diferentes a la pregunta objeto de la revisión?

3) Dominio 3: Prueba de referencia.

a) Riesgo de sesgos:

- i) ¿La prueba de referencia clasifica adecuadamente a los sujetos según la condición evaluada?
 - ii) ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba en evaluación?
 - b) Dudas sobre aplicabilidad:
 - i) ¿Hay alguna duda de que la enfermedad en estudio definida por la prueba de referencia no sea adecuada para el objeto de la revisión?
- 4) Dominio 4: Procesos de selección y valoración.
- a) Riesgo de sesgos:
 - i) ¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en evaluación y la de referencia?
 - ii) ¿Recibieron todos los pacientes una prueba de referencia?
 - iii) ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?
 - iv) ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?

Anexo II: Valoraciones individuales de los dominios QUADAS-2.

Observador 1:

Estudio	Riesgo de sesgos											Dudas de aplicabilidad		
	Selección de sujetos			Prueba evaluada		Prueba de referencia		Inclusión y valoración				Selección de sujetos	Prueba evaluada	Prueba de referencia
	1	2	3	1	2	1	2	1	2	3	4			
Bowlin	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	B	B	B
Huerta	S	S	S	S	S	S	S	D	N	S	N	B	B	B
Klungel	N	S	N	S	S	N	S	N	N	S	N	A	B	A
Martin	S	S	S	S	S	N	S	D	S	S	N	B	B	A
Natarajan	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S	N	A	B	B
NEDICES	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	N	B	B	B
Newell	S	S	S	S	S	N	N	D	N	S	N	B	B	A
Robinson	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	B	B	A
St Sauver	N	S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	A	B	A
Taylor	S	S	S	S	S	S	N	D	N	S	N	B	B	B
Tisnado	N	S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	B	B	A
TSHA	S	S	S	D	D	D	D	D	N	S	N	A	D	B

A: Alto. B: Bajo. D: Desconocido. N: No. S: Sí.

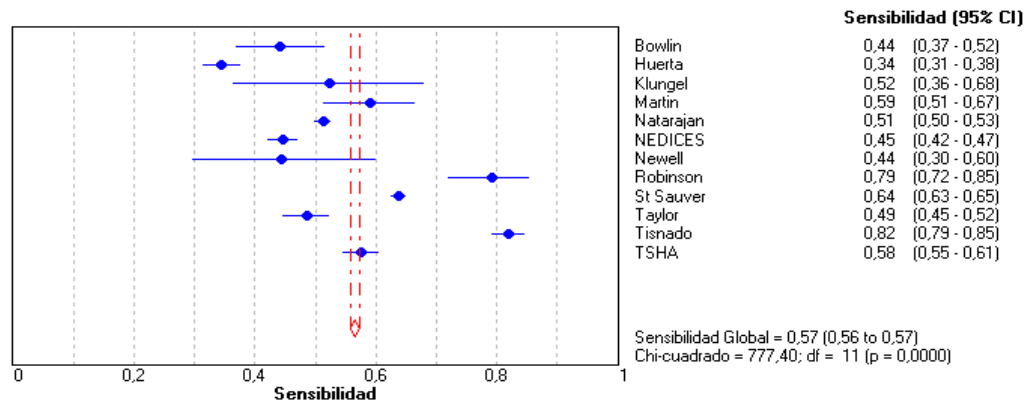
Observador 2:

Estudio	Riesgo de sesgos											Dudas de aplicabilidad		
	Selección de sujetos			Prueba evaluada		Prueba de referencia		Inclusión y valoración				Selección de sujetos	Prueba evaluada	Prueba de referencia
	1	2	3	1	2	1	2	1	2	3	4			
Bowlin	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	B	B	B
Huerta	S	S	S	S	S	S	S	D	N	S	N	B	B	B
Klungel	N	S	N	S	S	N	S	D	N	S	N	A	B	A
Martin	N	S	S	S	S	N	S	D	S	S	N	A	B	A
Natarajan	S	S	S	S	S	S	S	D	N	S	N	B	B	B
NEDICES	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	N	B	B	B
Newell	S	S	S	S	S	N	N	D	N	S	N	B	B	A
Robinson	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	B	B	B
St Sauver	N	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	A	B	A
Taylor	S	S	S	S	S	S	N	D	N	S	N	B	B	A
Tisnado	N	S	N	D	D	D	D	D	N	S	N	A	D	D
TSHA	S	S	S	D	D	D	D	D	N	S	N	A	D	B

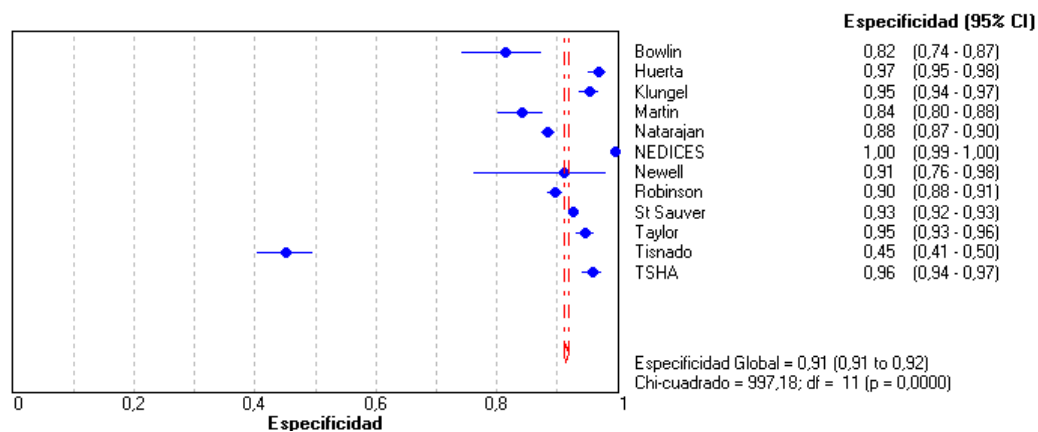
A: Alto. B: Bajo. D: Desconocido. N: No. S: Sí.

Anexo III: Representación gráfica del meta-análisis de la validez de la hipercolesterolemia declarada.

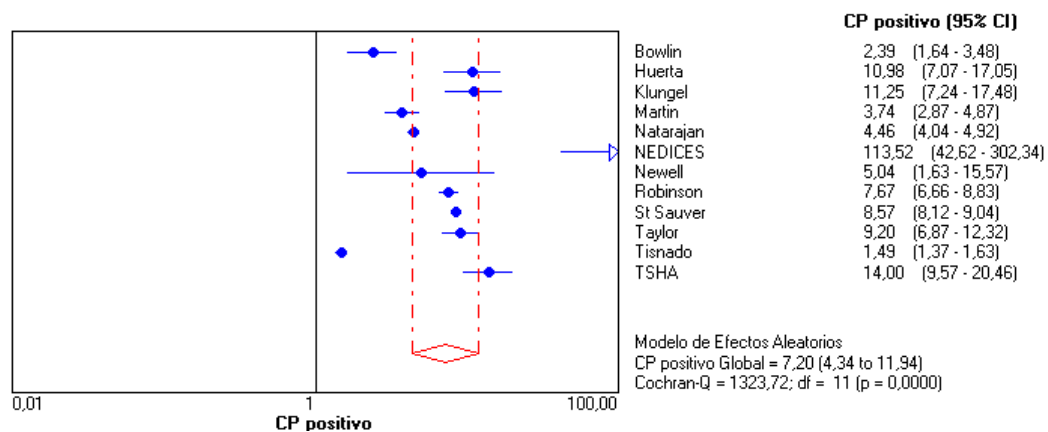
Forest plot de la sensibilidad (Se):



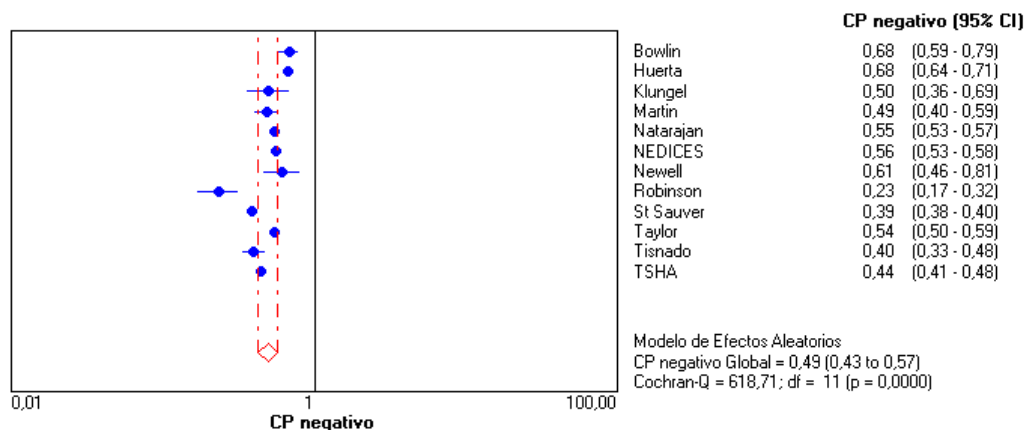
Forest plot de la especificidad (Sp):



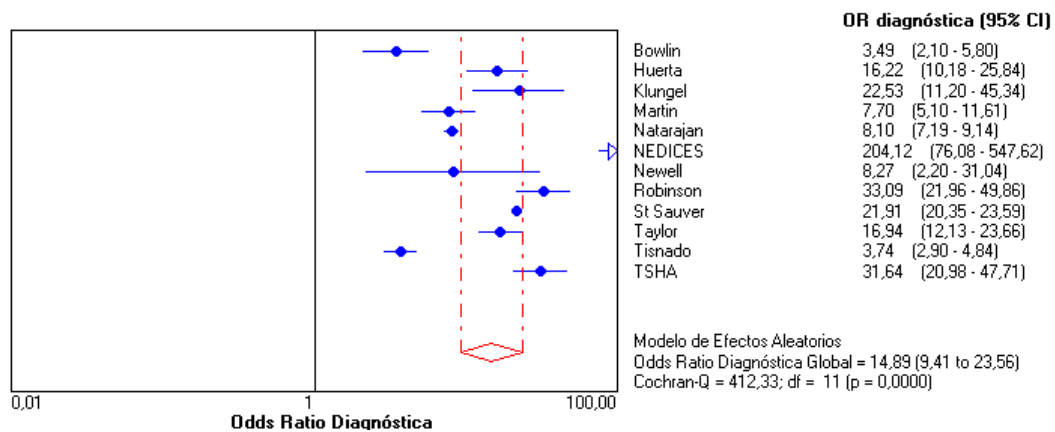
Forest plot del cociente de probabilidad positivo (LR+):



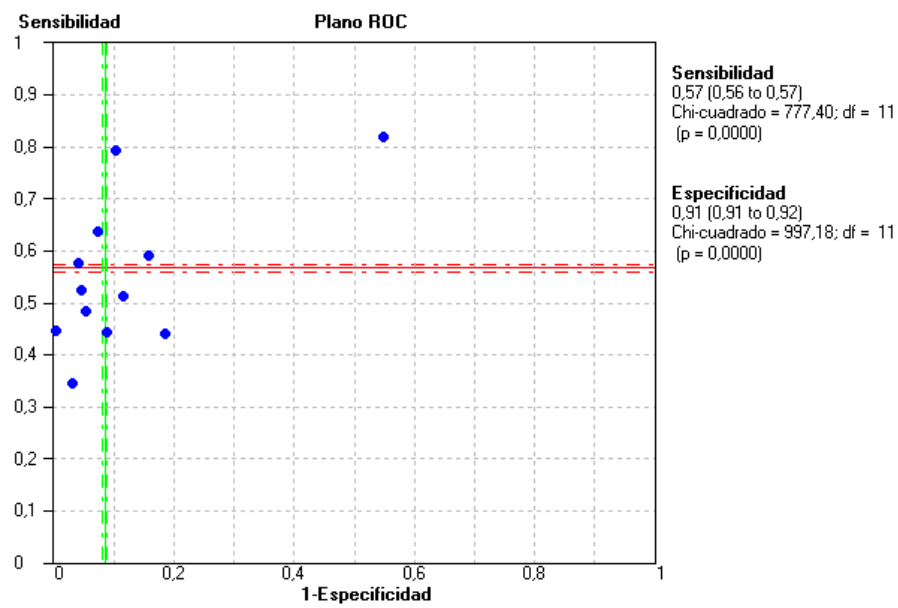
Forest plot del cociente de probabilidad negativo (LR-):



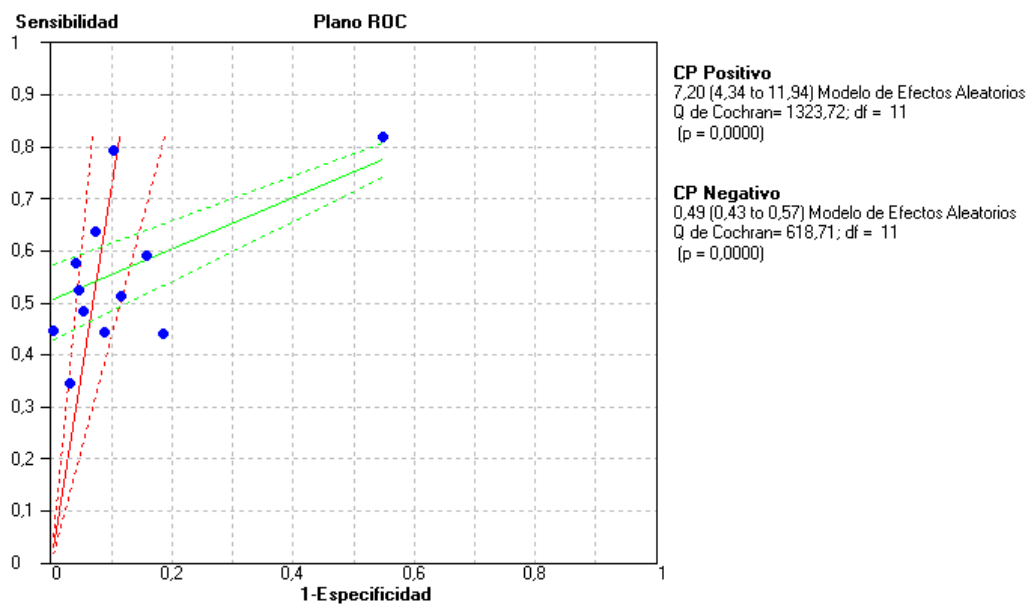
Forest plot de la odds ratio diagnóstica (ORD):



Plano ROC de sensibilidad y especificidad:

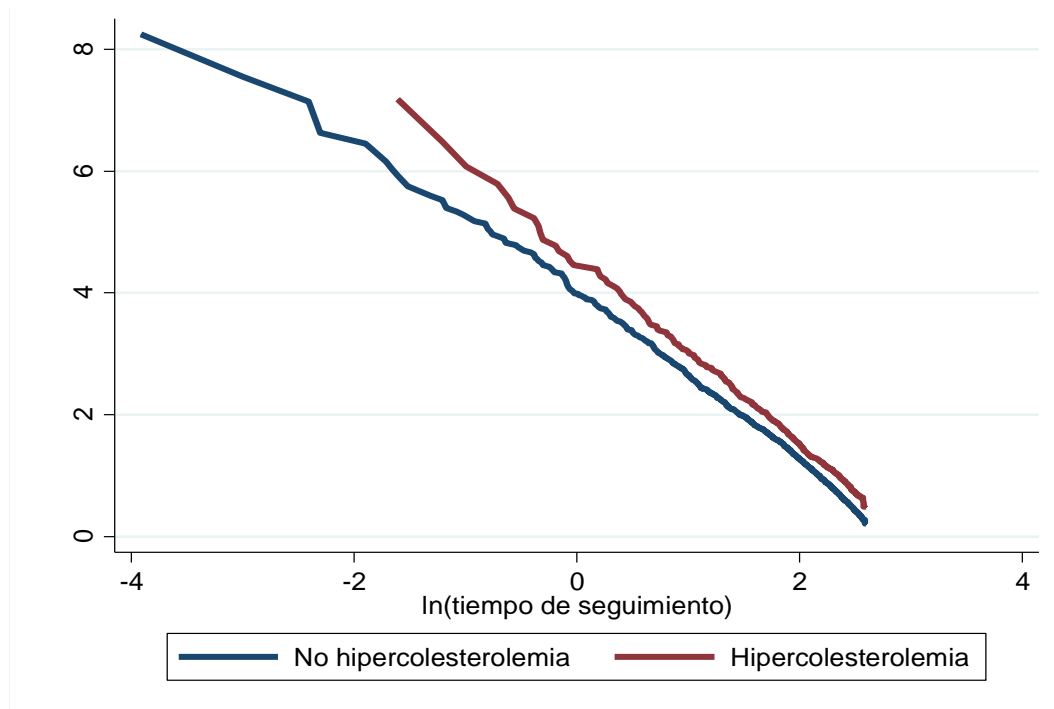


Plano ROC de LR+ y LR-:

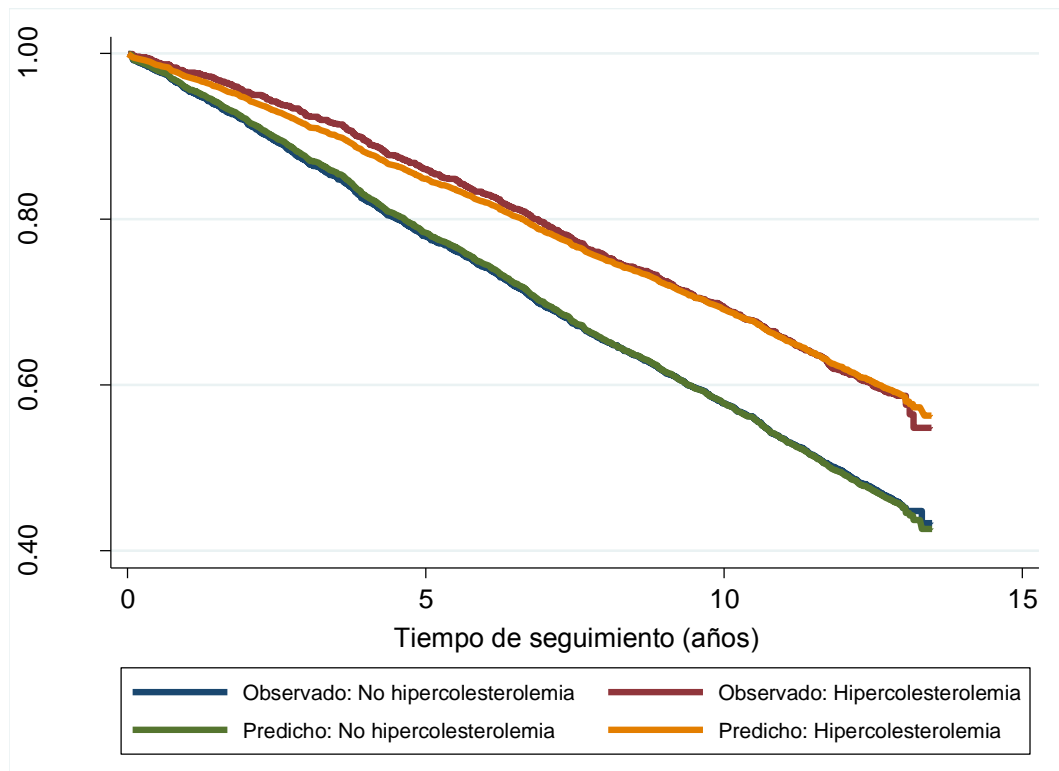


Anexo IV: Diagnósticos gráficos del modelo de regresión de Cox para evaluar el efecto de la hipercolesterolemia declarada.

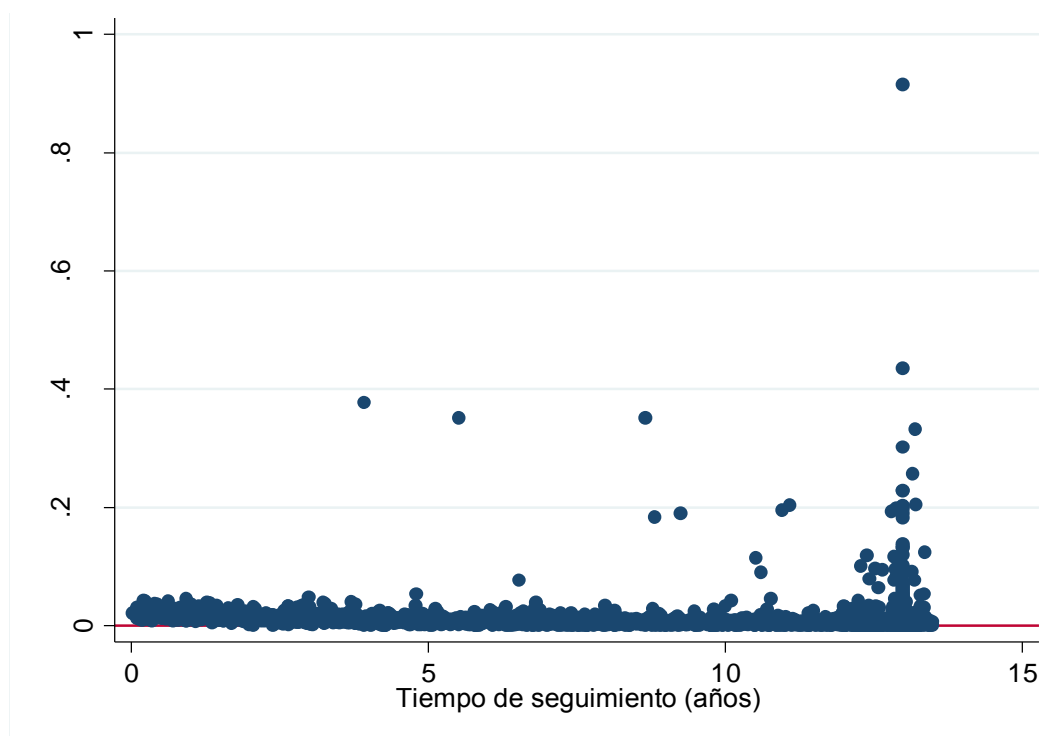
Logaritmo de la función acumulada de riesgo para el modelo de Cox estratificado por todas las covariables:



Probabilidades de supervivencia observadas y predichas por el modelo de Cox que incluye la hipercolesterolemia declarada:

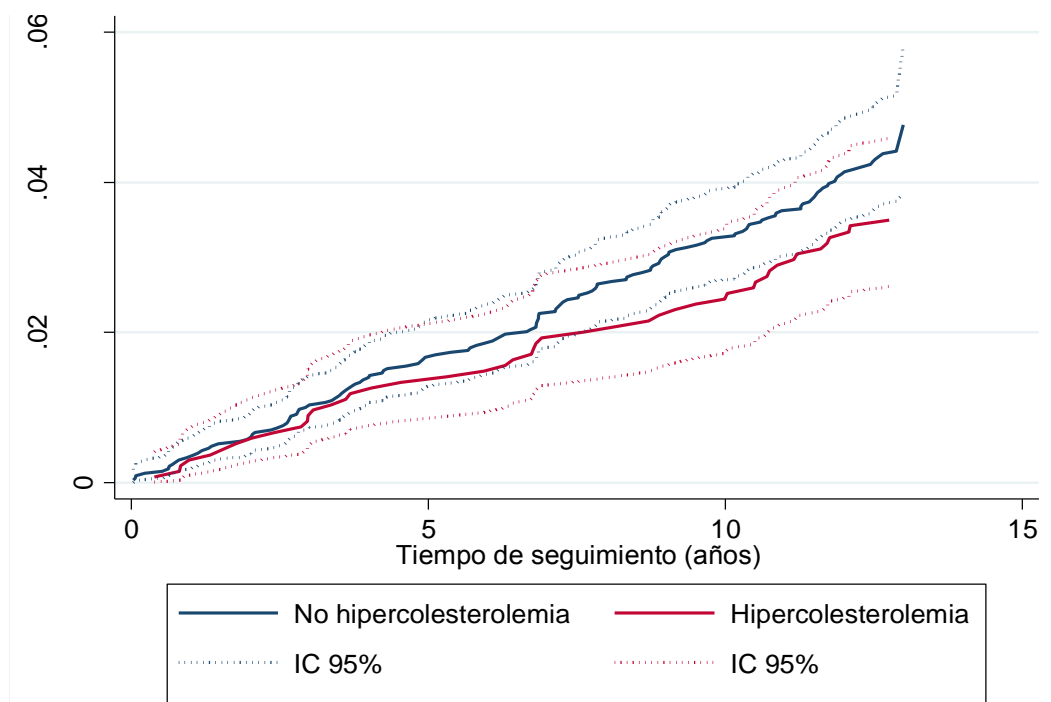


Nube de puntos para la detección de observaciones influyentes mediante el índice de desplazamiento de la verosimilitud:

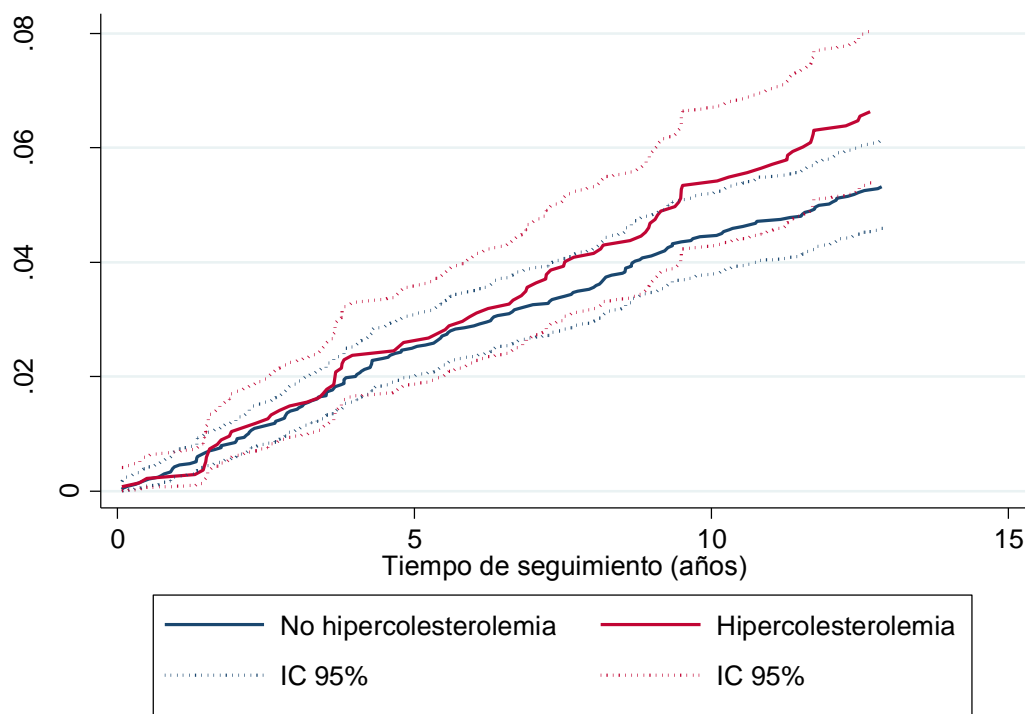


Anexo V: Representación gráfica de la incidencia acumulada de muerte a los 13 años por causas específicas de muerte, método de decrementos múltiples.

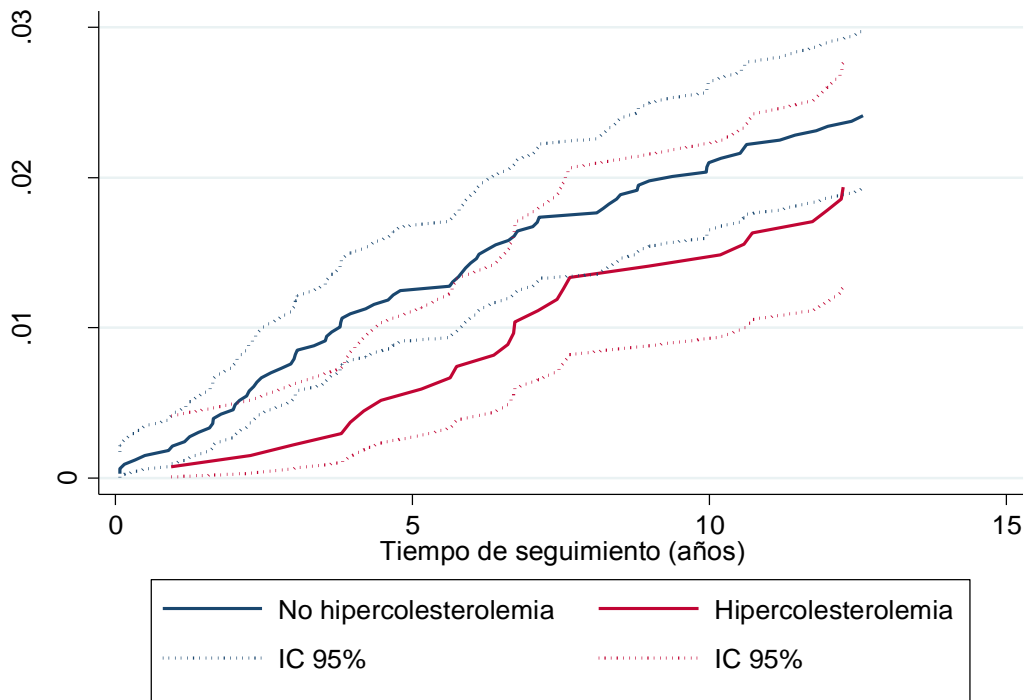
Incidencia acumulada de muerte por ictus, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



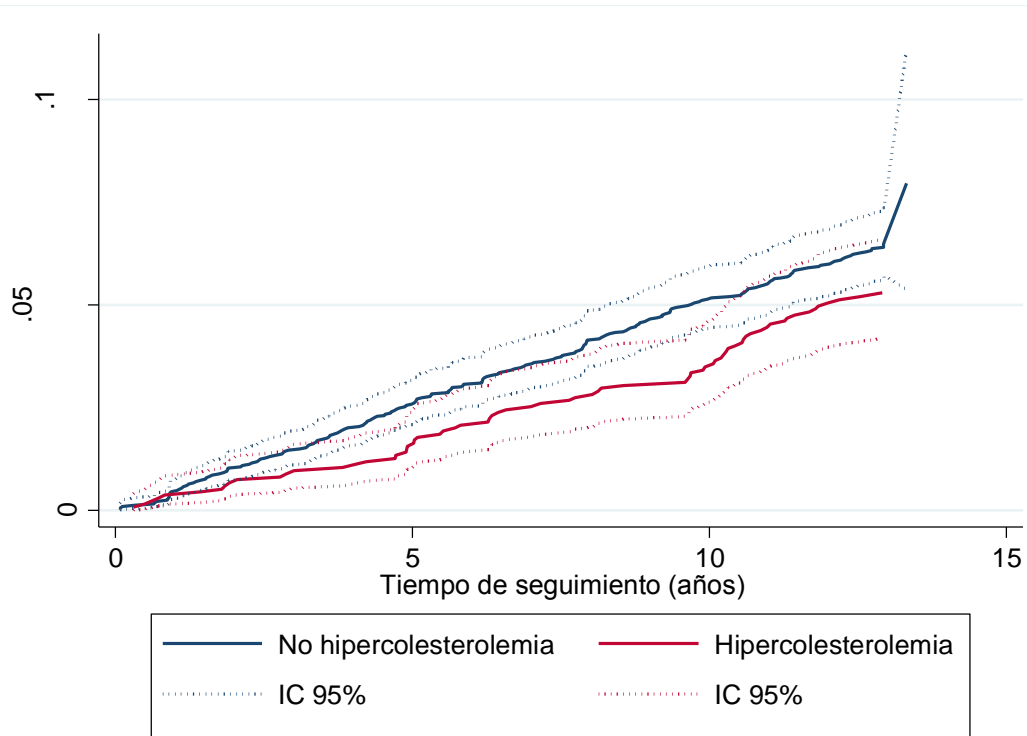
Incidencia acumulada de muerte por cardiopatía isquémica, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



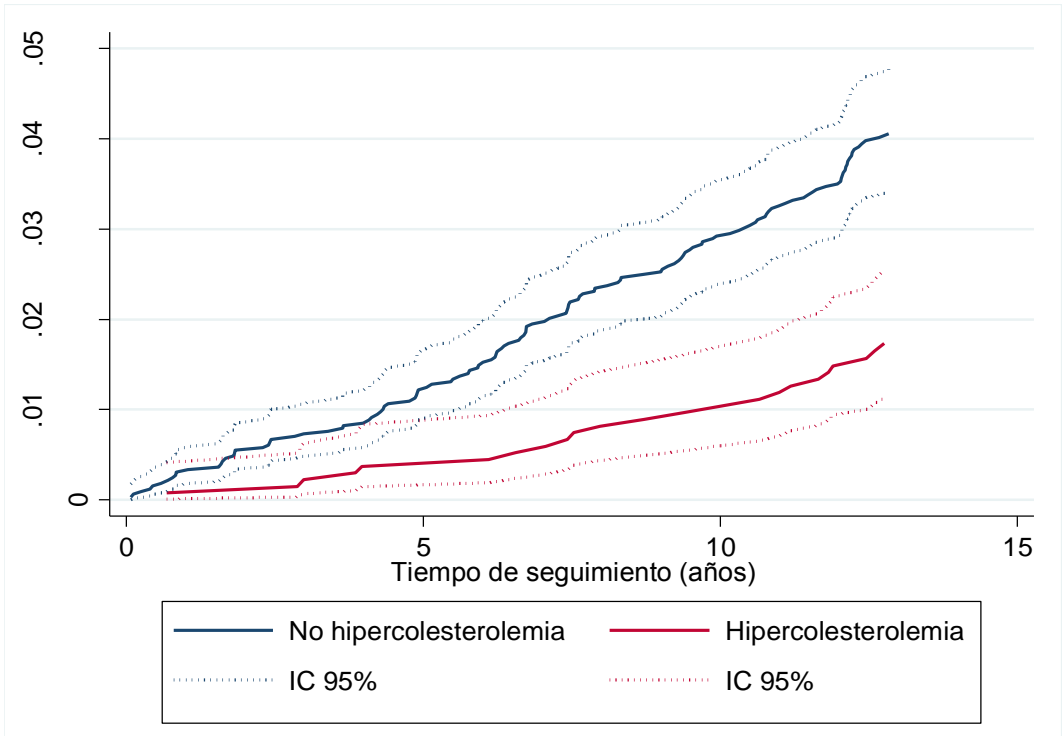
Incidencia acumulada de muerte por otras causas vasculares, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



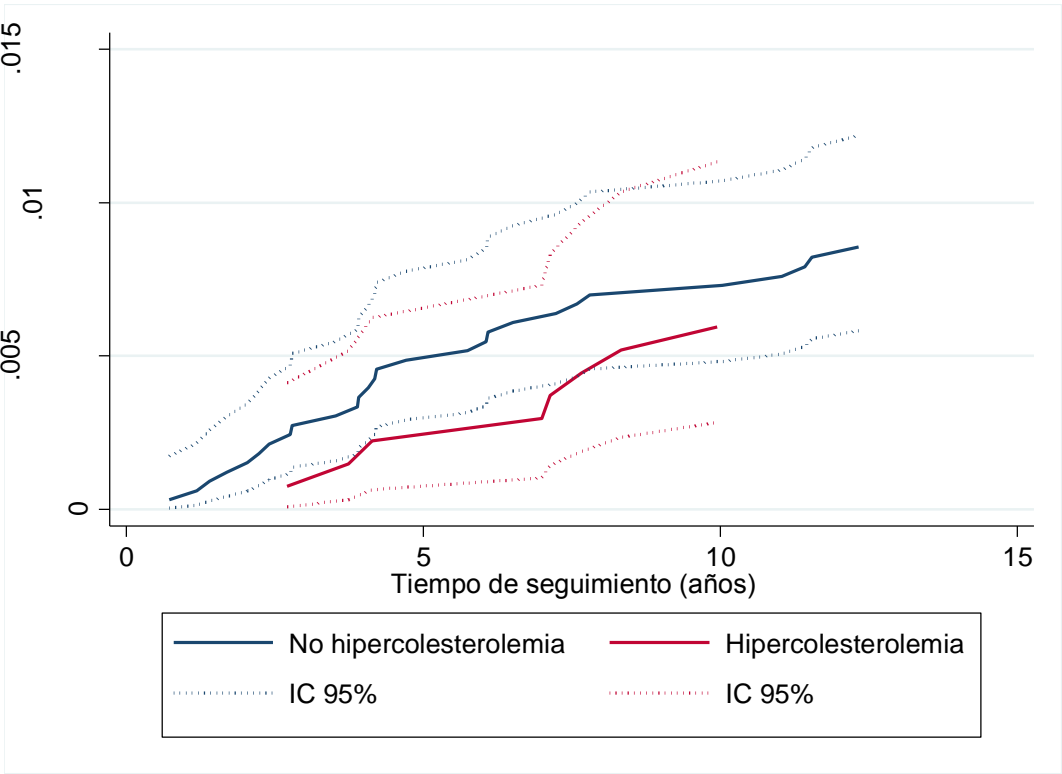
Incidencia acumulada de muerte por otras causas cardiacas, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



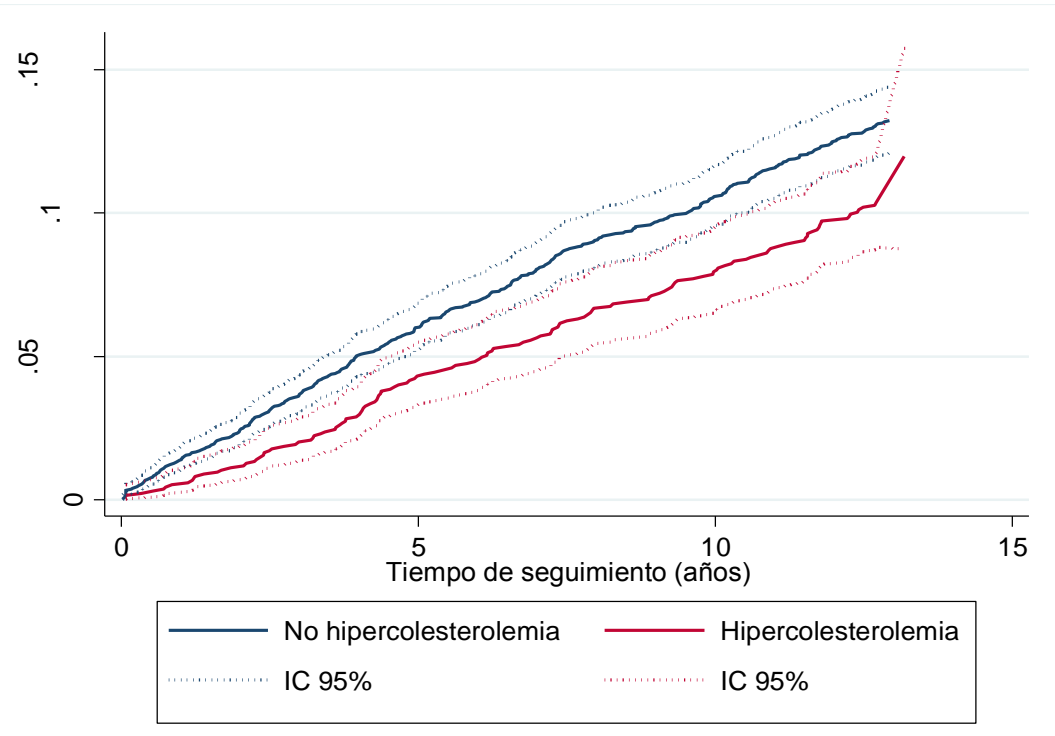
Incidencia acumulada de muerte por demencia, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



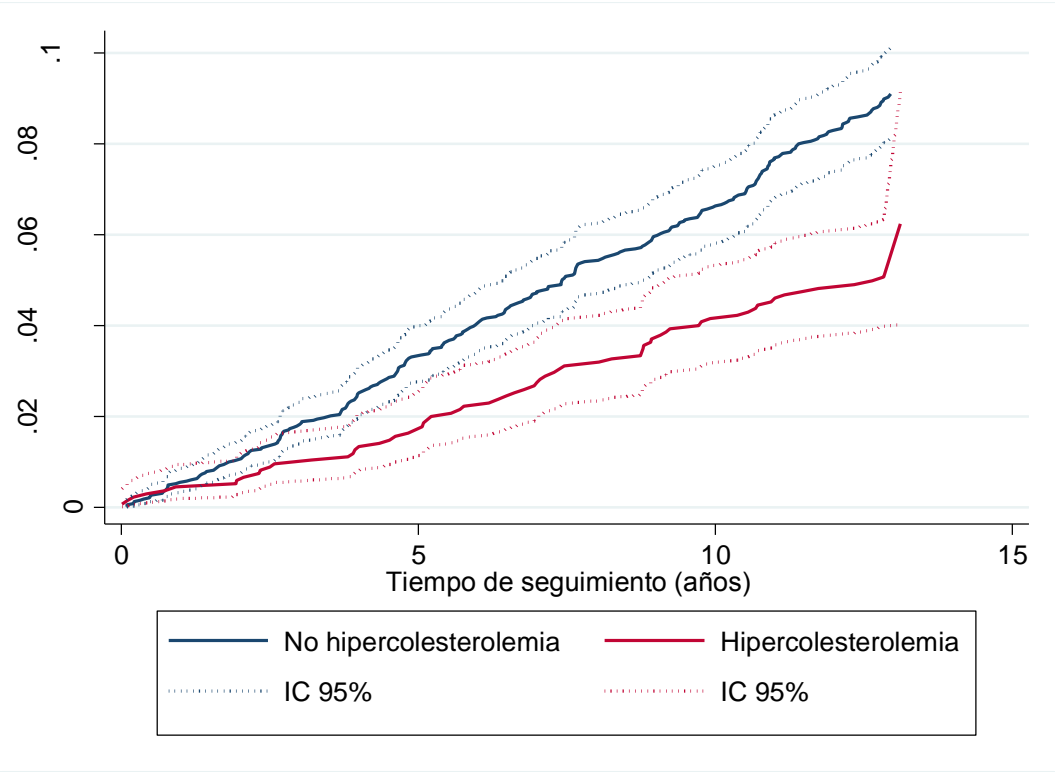
Incidencia acumulada de muerte por otras enfermedades neurológicas, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



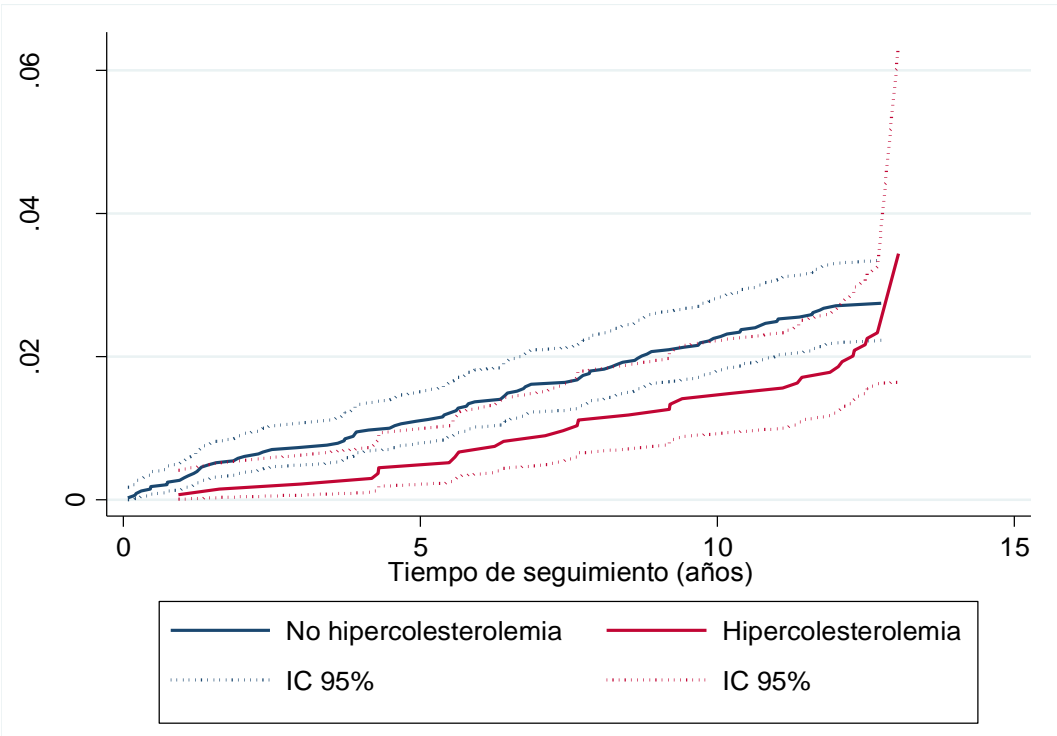
Incidencia acumulada de muerte por neoplasias, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



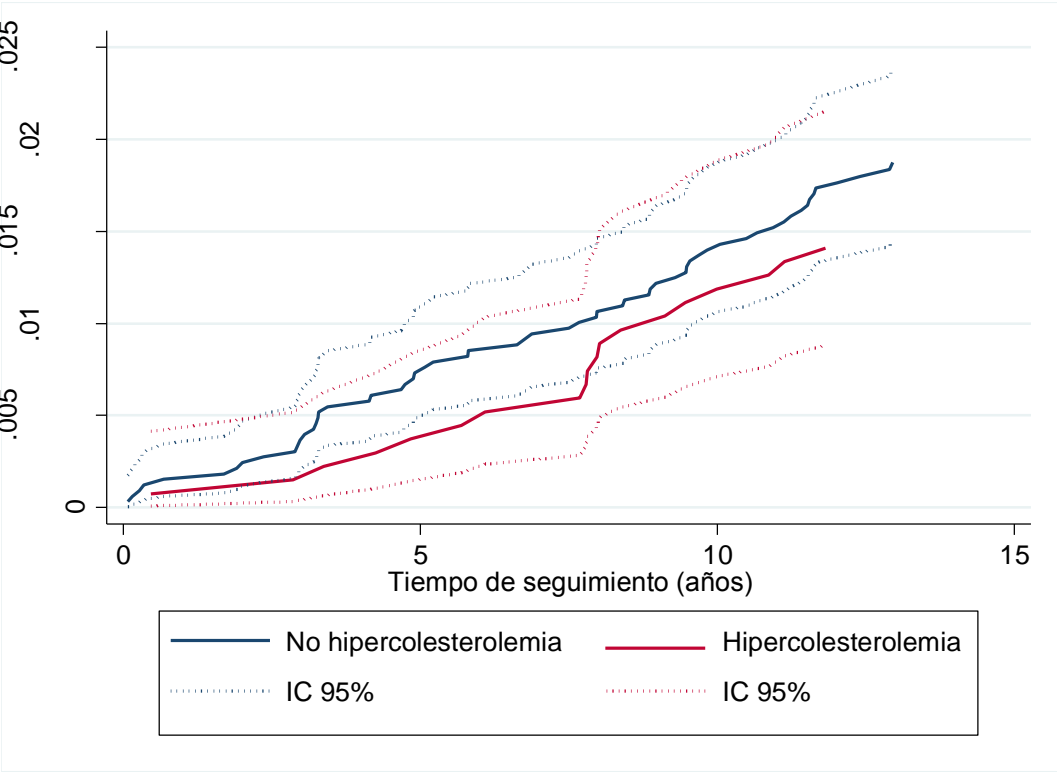
Incidencia acumulada de muerte por causa respiratoria, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



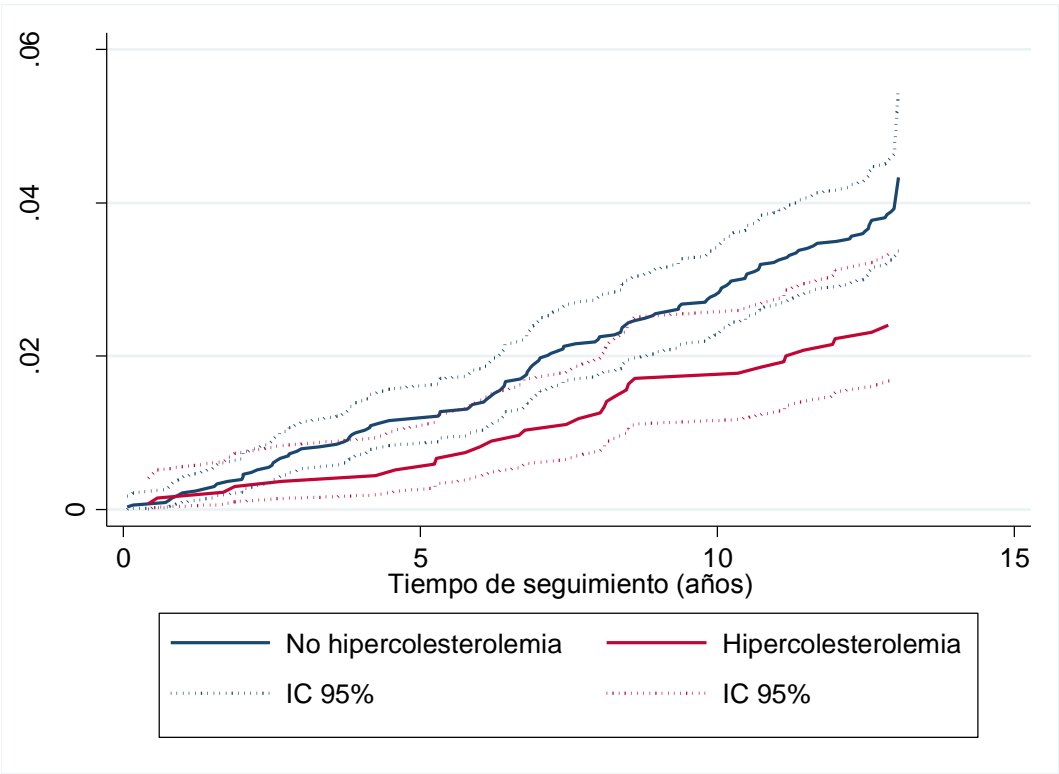
Incidencia acumulada de muerte por causa digestiva, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.



Incidencia acumulada de muerte por causa renal, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.

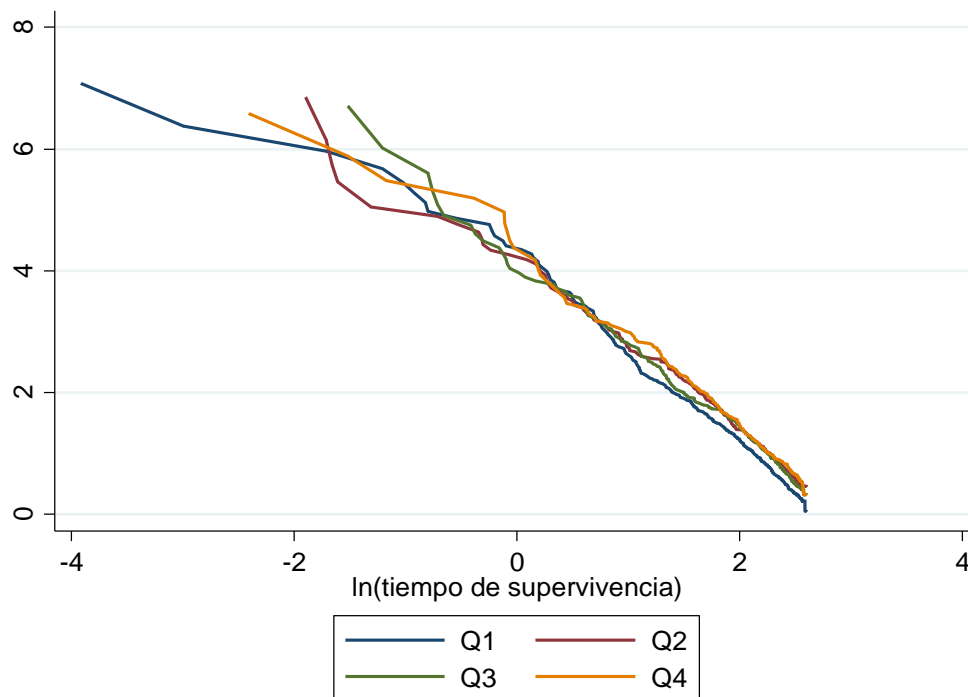


Incidencia acumulada de muerte por otras causas, estimada por el modelo de decrementos múltiples, agrupada por hipercolesterolemia declarada.

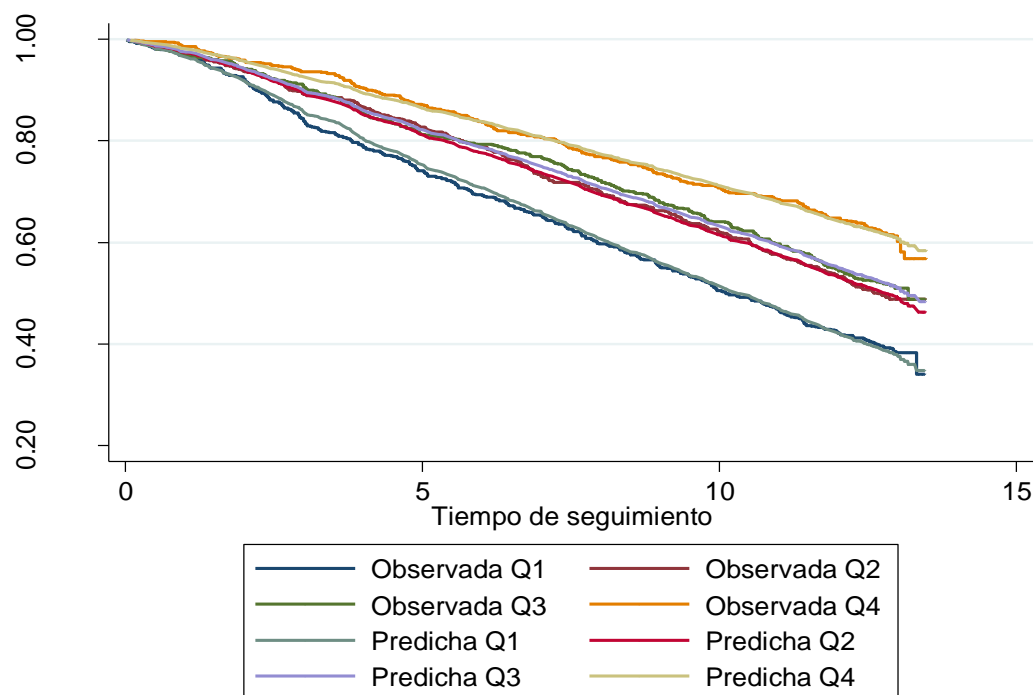


Anexo VI: Diagnósticos gráficos del modelo de regresión de Cox para evaluar el efecto de los niveles plasmáticos de colesterol, categorizados en cuartiles.

Logaritmo de la función acumulada de riesgo para el modelo de Cox estratificado por todas las covariables.



Probabilidades de supervivencia observadas y predichas por el modelo de Cox que incluye la hipercolesterolemia declarada.



Nube de puntos para la detección de observaciones influyentes mediante el índice de desplazamiento de la verosimilitud.

